

ANA RITA ALVES ANTUNES

**ESTUDO DE ALGUNS PARÂMETROS
MORFOLÓGICOS E FUNCIONAIS
ECOCARDIOGRÁFICOS DO ÁTRIO ESQUERDO EM
GATOS COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA**

Orientador: Professor Doutor Luís Lima Lobo

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa
2017**

ANA RITA ALVES ANTUNES

**ESTUDO DE ALGUNS PARÂMETROS
MORFOLÓGICOS E FUNCIONAIS
ECOCARDIOGRÁFICOS DO ÁTRIO ESQUERDO EM
GATOS COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA**

**Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do
Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado
Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade
Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 29 de Março de
2017, com o Despacho Reitoral nº 86/2017, com a seguinte
composição de júri:**

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professora Doutora Ana Patrícia Sousa
(ICBAS)

Orientador: Professor Doutor Luís Lima Lobo

Vogal: Professora Doutora Inês Viegas

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

Lisboa

2017

Agradecimentos

Ao Dr. Luís Lima Lobo, por ter aceite ajudar-me na realização deste trabalho, e pela disponibilidade demonstrada.

Ao Dr. Rui Máximo, por toda a orientação e ensinamentos, sendo incansável, disponibilizando o seu tempo para me ajudar.

À Dra. Joana Oliveira, pela ajuda disponibilizada para a realização deste trabalho.

À Dra. Inês Viegas, pelo importante contributo para a realização deste trabalho.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Atlântico, Dr. Nuno Silva, Dr. Rui Lemos Ferreira, Dr. Daniel Marques, Dra. Margarida Monteiro, Dra. Sofia Domingues, Dra. Ana Raposo, Dra. Ana Santos, Dra. Diana Lavareda, Enf. Vanessa, Enf. Joana, Enf. Letícia e Enf. Sara, pela paciência, bom humor e todas as oportunidades de aprendizagem que me proporcionaram e fizeram do meu estágio uma experiência única.

A todos os hospitais e clínicas veterinárias onde foram efetuadas as ecocardiografias e que possibilitaram a realização dos exames complementares.

Aos meus amigos pela compreensão face à minha falta de tempo e mesmo assim estarem sempre presentes.

À Margarida, por todos os conselhos, por toda a força que me deu, por toda a ajuda, por tudo o que me ensinou e ensina todos os dias, por ter sempre acreditado em mim.

À Inês, por estar sempre presente, por perceber a minha falta de tempo sem nunca deixar de me apoiar em todos os momentos.

Aos meus pais, por tudo que significam para mim, pelo que me transmitiram, pelo apoio e por acreditarem em mim.

Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca mais comum em felinos. Define-se pela hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, sem que existam outras causas de hipertrofia concêntrica, tais como hipertensão sistêmica, estenose aórtica, hipertiroidismo ou acromegália.

O diagnóstico é geralmente baseado no exame ecocardiográfico, com detecção do aumento da espessura da parede ventricular no final da diástole.

É uma patologia progressiva e as manifestações clínicas são variáveis. Na maioria dos casos, os gatos mantêm-se assintomáticos e a doença cardíaca é muitas vezes detetada durante um exame de rotina ou na sequência de uma necrópsia. O desenvolvimento de ICC aguda associado à progressão da disfunção diastólica, é a principal ocorrência clínica aquando da descompensação.

Alterações ecocardiográficas como, o aumento da espessura da parede ventricular no final da diástole, a redução da função sistólica do VE, o aumento do tamanho do AE, a redução da função sistólica do AE, foram associadas a pior prognóstico.

O objetivo deste estudo foi, numa população de 45 gatos, avaliar as dimensões do átrio esquerdo e restantes parâmetros ecocardiográficos que avaliam a função diastólica nas diferentes fases de CMH, e comparar as diferenças existentes entre as três fases, relacionando os resultados obtidos com os estudos previamente publicados.

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertrófica, fases de CMH, assintomáticos, ICC, parâmetros ecocardiográficos, prognóstico, gatos.

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common heart disease in cats and is defined by concentric left ventricular hypertrophy, there are no other causes of concentric hypertrophy, such as systemic hypertension, aortic stenosis, or acromegaly hipertiroidsmo

The diagnosis is generally based on the echocardiographic examination, detection of the increase in ventricular wall thickness in end diastole.

It is a progressive disease and the clinical manifestations. In most cases, the cats remain asymptomatic and heart disease is often detected during a routine examination, or following an autopsy. The development of acute CHF associated with the progression of diastolic dysfunction is the main clinical occurrence when decompensation.

Echocardiographic abnormalities such as increased ventricular wall thickness in end diastole, reduced LV systolic function, the AE increased size, reduced systolic function of the left atrium have been associated with poor prognosis.

The purpose of this study was in a population of 45 cats, evaluate the dimensions of the left atrium and other echocardiographic parameters that assess diastolic function at different stages of CMH and compare the differences between the three phases, comparing the results seen in studies previously published.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy, CMH phases, asymptomatic, CHF, echocardiographic parameters, prognosis, cats.

Abreviaturas, siglas e símbolos

AE Átrio Esquerdo

Ao Aorta

Cm Centímetros

CMH - Cardiomiopatia Hipertrófica

E:A Rácio entre o pico da onda transmitral de enchimento diastólico precoce e o pico da onda transmitral de enchimento diastólico por contracção atrial

E:E' Rácio entre o pico da onda transmitral de enchimento diastólico precoce e a velocidade mitral anular no início da diástole

E:IVRT Rácio entre o pico da onda transmitral de enchimento diastólico precoce e o tempo de relaxamento isovolumétrico

E:Vp Rácio entre o pico da onda transmitral de enchimento diastólico precoce e a velocidade de propagação do fluxo transmitral

IECAs Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IGF-1 Factor de Crescimento Insulina 1

IVRT Tempo de relaxamento isovolumétrico

LA/Ao Rácio entre o diâmetro do átrio esquerdo e o diâmetro da raiz da aorta

LA-FE% Fração de ejeção do átrio esquerdo

LA-FS% Fração de encurtamento do átrio esquerdo

LAD Diâmetro do átrio esquerdo

LADmin Diâmetro do átrio esquerdo mínimo

LADmid Diâmetro do átrio esquerdo antes da sístole atrial

LADmáx Diâmetro do átrio esquerdo máximo

LAV Volume do átrio esquerdo

LAVmin Volume do átrio esquerdo mínimo

LAVmid Volume do átrio esquerdo antes da sístole atrial

LAVmáx Volume do átrio esquerdo máximo

LL Latero-lateral

mm Milímetros

mmHg Milímetros de mercúrio

M/s Metros por segundo

MYBPC3 Gene que codifica a proteína C de ligação à miosina

PLVE Parede livre do ventrículo esquerdo

Rpm Respirações por minuto

SAM Movimento sistólico anterior da válvula mitral

SIV Septo Interventricular

SRAA Sistema renina-angiotensina-aldosterona

T3 Triiodotironina

T4 Tiroxina

TEA Tromboembolismo arterial

TnC Troponina C

VD Ventro-dorsal

VE Ventrículo Esquerdo

VHS Vertebral Heart Score

% Percentagem

< Menor que

> Maior que

Índice

I.	Estágio Curricular.....	13
I.I.	Descrição das actividades realizadas durante o estágio curricular.....	13
I.II.	Casuística observada na área clínica médica.....	14
I.III.	Casuística observada na área cirúrgica.....	17
I.IV.	Diferentes meios complementares de diagnóstico observados	19
II.	Introdução.....	20
II.I.	Introdução à Cardiomiopatia Hipertrófica	20
II.II.	Epidemiologia	22
II.III.	Etiologia	23
II.III.I.	Etiologia Primária/ Hereditária.....	23
II.III.II.	Etiologia secundária de hipertrofia ventricular.....	24
II.III.III.	Hipertiroidismo.....	24
II.III.IV.	Hipertensão sistémica	25
II.III.V.	Acromegália.....	26
II.III.VI.	Outras causas	26
II.IV.	Anatomopatologia e Histopatologia	28
II.V.	Fisiopatologia.....	29
II.V.I.	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo	30
II.V.II.	Disfunção Diastólica.....	31
II.V.III.	Isquémia do miocárdio	33
II.V.IV.	Obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo	34
II.VI.V.	Tromboembolismo arterial	36
II.V.VI.	Mecanismos compensatórios	38
II.V.VIII.	Cardiomiopatia Hipertrófica em fase terminal	41
II.VI.	Diagnóstico	42

II.VI.I.	Sinais clínicos	42
II.VI.II.	Radiografia	43
II.VI.III.	Eletrocardiografia	45
II.VI.IV.	Ecocardiografia.....	47
II.VI.IV.I.	Avaliação do VE	48
II.VI.IV.II.	Identificação do Movimento Anterior da Válvula Mitral	52
II.VI.IV.III.	Avaliação do Átrio Esquerdo	54
II.VI.IV.IV.	Avaliação da função Diastólica.....	58
II.VI.IV.V.	Avaliação da Função Sistólica.....	62
II.VI.V.	Biomarcadores	63
II.VI.V.I.	Biomarcadores Cardíacos.....	63
II.VI.V.I.(1)	Péptidos Natriuéticos	65
II.VI.V.I.(2)	Troponinas Cardíacas	66
II.VI.V.I.(3)	Endotelina I.....	67
II.VI.VI.	Ressonância Magnética	69
II.VII.	Terapêutica	70
II.VII.I.	Cardiomiopatia hipertrófica assintomática	70
II.VII.II.	Cardiomiopatia hipertrófica sintomática	74
II.VII.III.	Tratamento Anticoagulante	78
II.VIII.	Monitorização	80
II.IX.	Prognóstico	81
III.	Estudo de parâmetros morfológicos e funcionais do AE na CMH.....	82
III.I.	Objectivos.....	83
III.II.	Materiais e Métodos.....	83
III.III.	Crítérios de Selecção	83
III.IV.	Ecocardiografia.....	84
III.V.	Análise Estatística.....	85

III.VI. Resultados.....	86
III.VI.I. Caracterização da Amostra	86
III.VI.II. Variáveis Ecocardiográficas	89
III.VI.II.I. Fração de encurtamento do átrio esquerdo (LA-FS%).....	89
III.VI.II.II. Fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-FE%).....	90
III.VI.II.III. Diâmetro absoluto do átrio esquerdo (LAD)	91
III.VI.II.IV. Rácio LA:Ao.....	92
III.VI.II.V. Rácio E:IVRT	93
III.VI.II.VI. Idade	94
IV. Discussão	95
IV.I. Limitações	99
V. Conclusão	100
VI. Bibliografia	105

Índice de Figuras

Figura 1 – Padrão de distribuição de hipertrofia cardíaca, em corações de gatos com CMH (amostras de cortes longitudinais, correspondente a ecografia bidimensional, em eixo longo com vista paraesternal direita) (Adaptado de Brizard <i>et al.</i> , 2009).....	31
Figura 2 – Ilustração de anomalias da válvula mitral em gatos com CMH (adaptado de Schober & Todd, 2010)	35
Figura 3 – Radiografia torácica de gato com CMH sem ICC. Visível a dilatação do AE nas projecções latero-lateral (LL) e dorso-ventral (DV). Adaptado de Côté <i>et al.</i> (2011).	45
Figura 4 – Vista paraesternal direita com imagem em eixo curto, no fim da diástole, de um gato saudável (Imagem gentilmente cedida pelo Dr Rui Máximo).....	48
Figura 5 – Aplicação do Método Simpson na medição do AE, a partir de corte paraesternal direito, eixo longo (Imagem adaptada de Linney <i>et al.</i> , 2014).	50
Figura 6 - Imagem demonstrativa de SAM num paciente com CMH (imagem gentilmente cedida pelo Dr. Rui Máximo).....	53
Figura 7 – O tempo de relaxamento isovolumétrico (IVRT) representado pela seta, é obtido através de Doppler Pulsátil sobre o trato de saída do VE perto da válvula mitral. (Imagem retirada de: Boon, June A. “Veterinary Echocardiography)	
Figura 8 – Representação da forma de avaliação da disfunção diastólica, a partir das ondas E e A (imagem retirada de Cotê <i>et al.</i> ,2011)	61

Índice de Gráficos

Tabela 1 – Distribuição dos animais observados, em relação à espécie.....	14
Tabela 2 – Distribuição dos animais observados, em relação ao sexo	14
Tabela 3 – Exames complementares realizados	19
Tabela 4 – Distribuição dos gatos estudados, relativamente ao sexo. Erro! Indicador não definido.	
Tabela 5 – Distribuição relativa dos animais da amostra estudada relativamente à raça.	88
Tabela 6 – Análise comparativa de LA- FS% entre os 3 grupos.....	89
Tabela 7 – Análise comparativa de LA- FE% entre os 3 grupos	90
Tabela 8 – Análise comparativa de LAD entre os 3 grupos Erro! Indicador não definido.	
Tabela 9 – Análise comparativa de LA:Ao entre os 3 grupos	92
Tabela 10 – Análise comparativa de E:IVRT entre os 3 grupos	93
Tabela 11 – Análise comparativa da Idade ao exame entre os 3 grupos	94

Índice de Tabelas

Gráfico 1 – Tipo de Consultas	15
Gráfico 2 – Áreas de Consultas	15
Gráfico 3 – Tipos de Consultas de Medicina Preventiva	16
Gráfico 4 – Aparelho sujeito a intervenção cirúrgica	17
Gráfico 5 – Tipo de Intervenção cirúrgica.....	17
Gráfico 6 – Cirurgias Ortopédicas	18
Gráfico 7 – Distribuição da frequência relativa dos gatos estudados, em relação à idade.	87
Gráfico 8 – Distribuição da frequência relativa da amostra estudada relativamente à raça. ...	88
Gráfico 9 – Distribuição dos valores médios da fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-FS%) para os diferentes grupos	89
Gráfico 10 – Distribuição dos valores médios da fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-FE%) para os diferentes grupos.....	90
Gráfico 11 – Distribuição dos valores médios do diâmetro absoluto do átrio esquerdo para os diferentes grupos.	91
Gráfico 12 – Distribuição dos valores médios da relação átrio esquerdo:aorta (LA:Ao) para os diferentes grupos.....	92
Gráfico 13 – Distribuição dos valores médios da relação E:IVRT	93
Gráfico 14 – Distribuição dos valores médios da Idade	94

I. Estágio Curricular

I.I. Descrição das actividades realizadas durante o estágio curricular

O estágio curricular foi realizado no Hospital Veterinário do Atlântico (Mafra) na área da clínica médica e cirúrgica de animais de companhia. Este decorreu de janeiro de 2016 a junho de 2016 sob a orientação científica do Dr. Rui Máximo. Os seus objetivos principais incluíram a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso de Medicina Veterinária e a aquisição de novos conhecimentos, tendo sido atribuído um horário de acordo com o período de funcionamento de modo a possibilitar o acompanhamento de todo o tipo de situações clínicas, incluindo urgências médicas e cirúrgicas. Foram acompanhadas as diferentes especialidades, tendo participado na anamnese, no exame clínico, na realização de exames complementares de diagnóstico, bem como participação em cirurgias. No internamento, foi possível acompanhar alguns casos, participando activamente na monitorização dos pacientes hospitalizados, administrando a medicação necessária e realizando os exames necessários. Por último, na área de cirurgia, foi possível efetuar o acompanhamento pré-cirúrgico, cirúrgico e pós-cirúrgico de cada animal, realizando a avaliação pré-cirúrgica e sua monitorização anestésica, bem como acompanhar o período pós-cirúrgico.

Foi também possível ter um papel activo nos procedimentos cirúrgicos enquanto ajudante de cirurgião.

A apresentação da casuística clínica está dividida em três áreas: casuística da área de clínica médica, meios complementares de diagnóstico e casuística da área de clínica cirúrgica.

I.II. Casuística observada na área clínica médica

De entre os animais que se apresentaram à consulta (1412 animais), a espécie canina foi a mais observada (1022 canídeos), seguida da espécie felina (390 felinos).

Foram observados mais machos (707) do que fêmeas (645) tanto no caso dos gatos como dos cães.

Tabela 1 – Distribuição dos animais observados, em relação à espécie

Animais	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
<u>Canídeos</u>	1022	72,38%
<u>Felinos</u>	390	27,62%
Total	1412	100%

Tabela 2 – Distribuição dos animais observados, em relação ao sexo

	Gênero	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Canídeo	Masculino	566	55,38%
	Feminino	456	44,62%
Felino	Masculino	201	51,54%
	Feminino	189	48,46%

Durante o período de estágio, as consultas podem ser divididas em três tipos distintos: consultas de Medicina Interna, dentro das diversas especialidades (Cardiologia, Endocrinologia, Dermatologia); consultas de rotina ou baseadas em reavaliações, tratamentos; e consultas de Medicina Preventiva, nas quais se incluem vacinações e desparasitações e despiste de FIV/FeLV.

Gráfico 1 – Tipo de Consultas

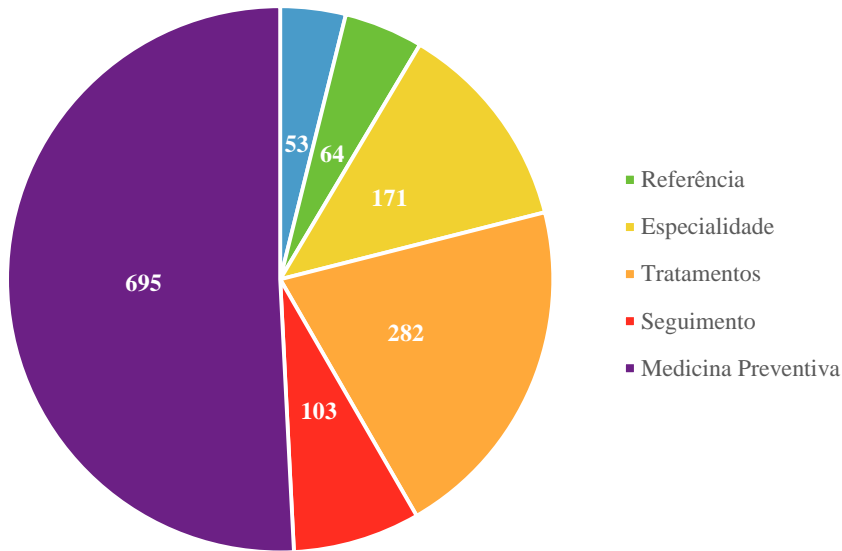


Gráfico 2 – Áreas de Consultas

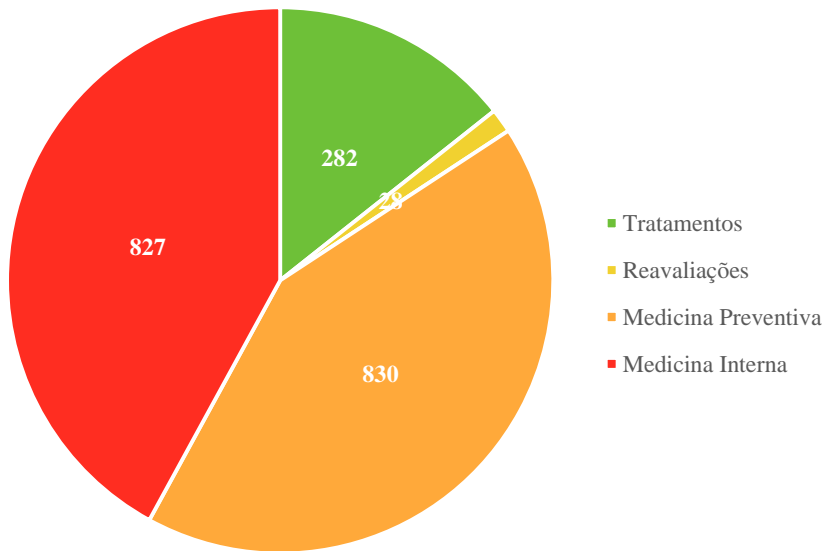
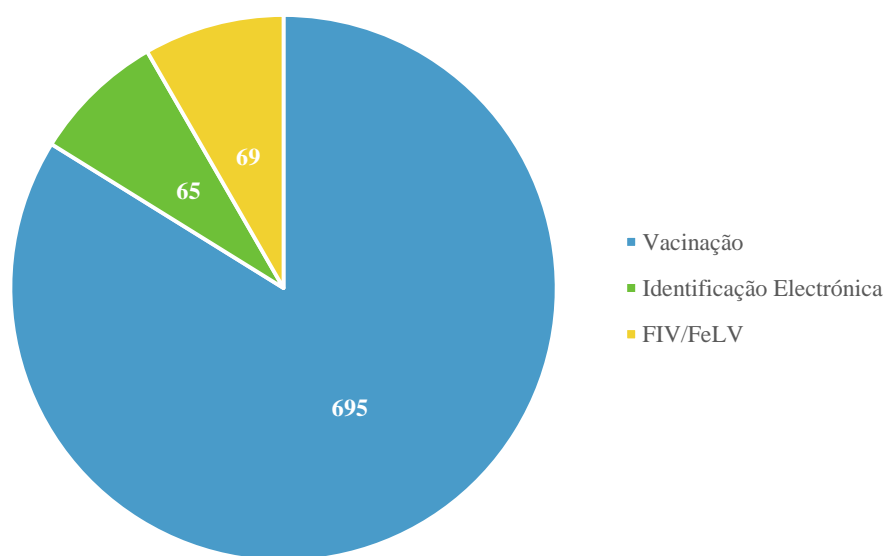


Gráfico 3 – Tipos de Consultas de Medicina Preventiva



I.III. Casuística observada na área cirúrgica

A área da clínica cirúrgica inclui dois tipos de intervenções distintas sendo elas, cirurgia de tecidos moles (90%), cirurgia ortopédica (10%).

Em relação às cirurgias de tecidos moles, podem ser divididas consoante a região anatómica onde se efectua a intervenção (Gáfico 4), ou o tipo de intervenção em si (Gráfico5)

Gráfico 4 – Aparelho sujeito a intervenção cirúrgica

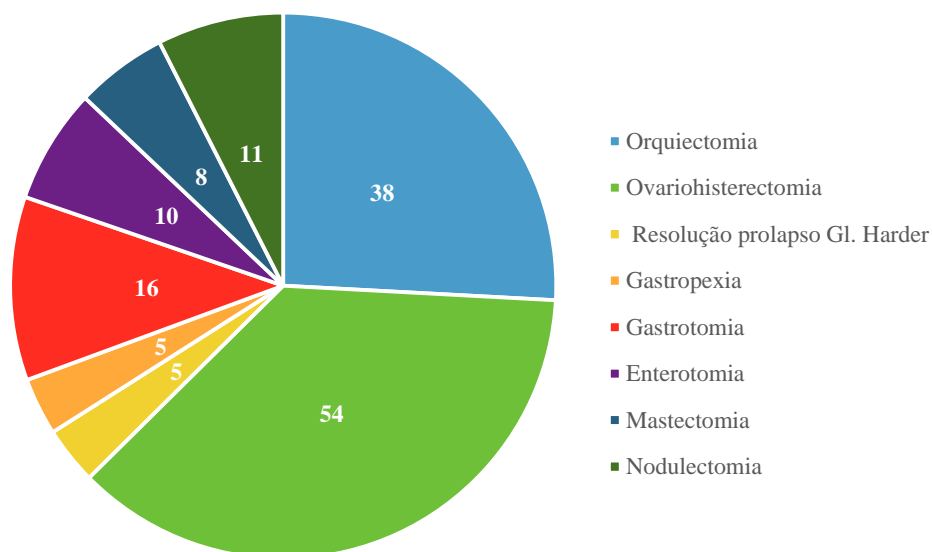
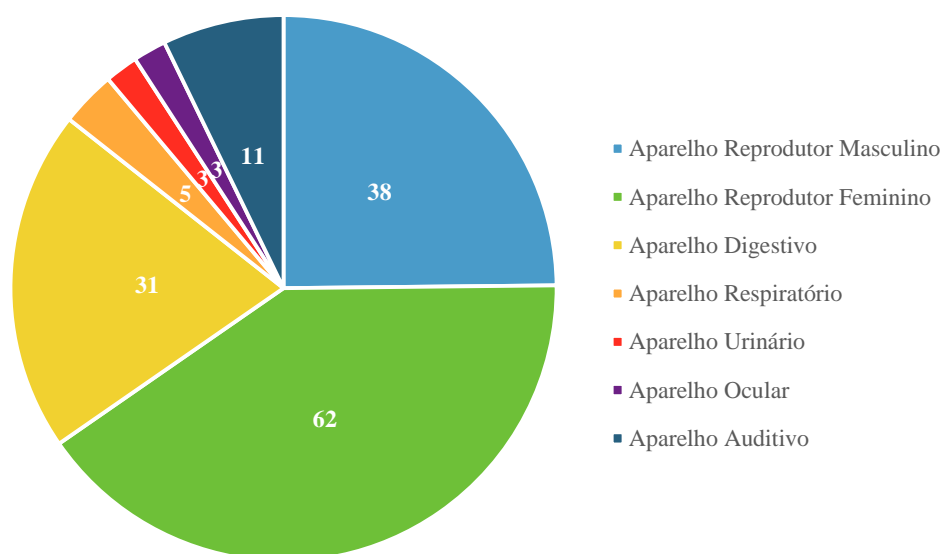
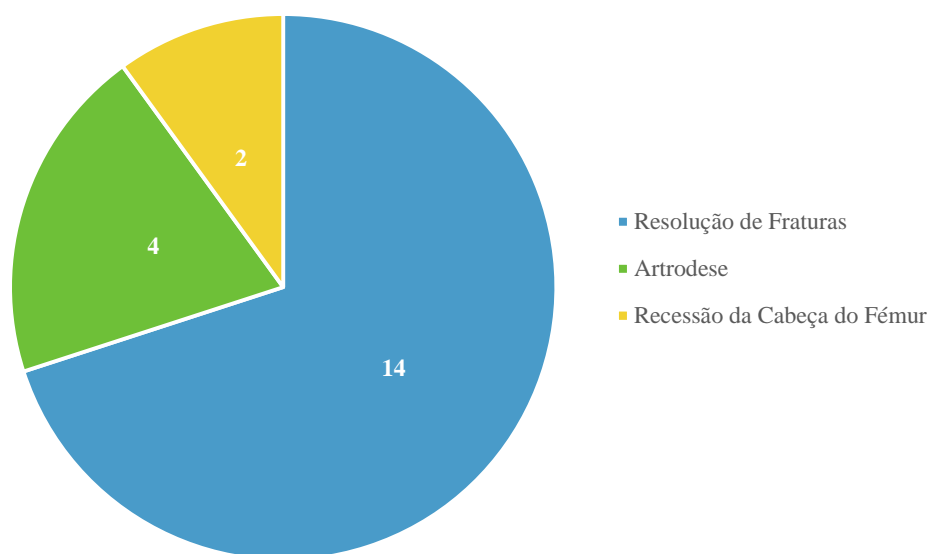


Gráfico 5 – Tipo de Intervenção cirúrgica



No que diz respeito à cirurgia ortopédica, foram realizados 20 procedimentos sendo que cerca de 70% dos procedimentos foram para resolução de fraturas pós-traumáticas, e os restantes 30% foram procedimentos para correção de patologias prévias, tais como recessão da recessão da cabeça do fémur e artrodese.

Gráfico 6 – Cirurgias Ortopédicas



I.IV. Diferentes meios complementares de diagnóstico observados

A realização de exames complementares é praticamente indispensável para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo e para a monitorização de um paciente que se encontra em tratamento. Na tabela 3, estão descritos os exames complementares efectuados e observados durante o período de estágio. O HVA dispõe de grande parte dos equipamentos necessários, à realização dos exames complementares e como tal são efectuados no próprio hospital. No entanto, algumas análises têm de ser enviadas para laboratórios especializados para o efeito, que trabalham em colaboração com o HVA. De referir que o mesmo animal pode ser sujeito a mais do que um meio complementar de diagnóstico.

Tabela 3 – Exames complementares realizados

Exame	Frequência	Exame	Frequência
Hemograma	835	Testes Rápidos	91
Bioquímicas	350	Raspagem de Pele	37
Radiografia	214	Pesquisa de Dermatófitos	15
Ecografia	209	Endoscopia	4
Ecocardiografia	94	Urianálise	59
Electrocardiograma	21	Punção Aspirativa	24
Punção de Medula Óssea	3	Medição da Pressão Arterial	36

II. Introdução

II.I. Introdução à Cardiomiopatia Hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca mais comum em felinos. Define-se pela hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, sem que existam outras causas de hipertrofia concêntrica, tais como hipertensão sistêmica, estenose aórtica, hipertiroidismo ou acromegália (Côté *et al.*, 2011).

Quando há presença de uma destas doenças, o diagnóstico de CMH deve ser excluído e deve ser designado de hipertrofia ventricular secundária à patologia responsável (Cotê *et al.*, 2011).

A CMH é uma desordem miocárdica primária, que indica uma anomalia miocárdica devido a um defeito ao nível do sarcômero. Morfologicamente, é caracterizada pelo aumento da massa cardíaca associada à hipertrofia, sem dilatação, do ventrículo esquerdo (VE). Funcionalmente, caracteriza-se pela alteração do relaxamento e aumento progressivo da rigidez do miocárdio, com disfunção diastólica do VE (Côté *et al.*, 2011; Bonagura *et al.*, 2015).

Estão identificadas variadas formas de cardiomiopatia em gatos: Cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia restritiva (CMR), cardiomiopatia dilatada (CMD) e cardiomiopatia não classificada (quando as alterações ecocardiográficas não são características de nenhuma das cardiomiopatias) (Richardson *et al.*, 1996; Ferasin *et al.*, 2003).

O diagnóstico de CMH é geralmente baseado no exame ecocardiográfico, com detecção do aumento da espessura da parede ventricular no final da diástole (Ferasin *et al.*, 2012). É uma patologia progressiva e as manifestações clínicas são variáveis de animal para animal. No caso de animais descompensados, o desenvolvimento de edema pulmonar agudo associado à progressão da disfunção diastólica, é a principal ocorrência clínica. Para além desta sintomatologia, os gatos afetados podem exibir síncope, desenvolver tromboembolismo arterial (TEA) ou até mesmo morte súbita (Fox *et al.*, 2003a).

Apesar de Ferasin *et al.* (2003) defenderem que a idade média ao diagnóstico é variável, Kienle *et al.* (2008) e Trehou-Sechi *et al.* (2012) mencionam a observação de CMH em gatos de 6 meses até 16 anos de idade.

Vários autores referem uma maior prevalência em machos do que fêmeas (Payne *et al.*, 2010; Granstörn *et al.*, 2011; Kershaw *et al.*, 2012).

A sobrevivência em gatos com CMH foi avaliada em diferentes estudos retrospectivos (Rush *et al.*, 2002; Payne *et al.*, 2010; Payne *et al.*, 2013). De referir que a ausência de sinais clínicos foi um fator prognóstico positivo comum em todos estes estudos. No que diz respeito aos fatores de prognóstico negativos associados à redução do tempo de sobrevivência estão: a idade ao diagnóstico, taquicardia, a identificação de ruído de galope ou arritmia e a presença de ICC (insuficiência cardíaca congestiva) ou de Tromboembolismo Arterial (TEA). Ecocardiograficamente associa-se: o aumento da espessura da parede ventricular no final da diástole, a redução da função sistólica do VE, o aumento do tamanho do AE e a redução da função sistólica do AE, foram associadas a maior risco de morte por causa cardíaca.

Segundo o estudo de Payne *et al.*, (2013), nos gatos, a presença de movimento sistólico anterior da válvula mitral (SAM) não está associada a um pior prognóstico, contrariamente ao descrito em estudos de medicina humana.

Assim, o trabalho inicia-se com uma revisão bibliográfica acerca do tema proposto, seguido por um estudo retrospectivo onde se associam as variáveis físicas, clínicas e ecocardiográficas nos diferentes estadios da doença.

II.II. Epidemiologia

O número de gatos diagnosticados com doença cardíaca tem vindo a aumentar substancialmente nos últimos anos, e este facto pode ser associado ao desenvolvimento que os meios de diagnóstico, tal como a ecocardiografia, tem vindo a sofrer. A evolução dos meios de diagnóstico, tornou possível um diagnóstico mais correcto e preciso da doença, e consequentemente conduziu à sensibilização dos donos para a realização de exames complementares de diagnóstico (Riense *et al.*, 2008)

As cardiomiopatias são a causa mais comum de doença cardíaca em gatos, e a principal cardiomiopatia detectada é a hipertrófica (58%), seguida pela cardiomiopatia restritiva (21%), pela cardiomiopatia dilatada (10%) e pela cardiomiopatia não classificada (10%) (Ferasin *et al.*, 2003).

Num estudo realizado por Paige *et al.*, (2009) onde se propunha estudar a prevalência de animais com CMH, numa amostra de animais assintomáticos, verificou-se a presença de CMH em 14,5% dos gatos.

Nas raças puras, a CMH tem maior probabilidade de ser diagnosticada na raça Persa (Rush *et al.*, 2002). Raças como: British Shorthair, American Shorthair, Maine Coon, Ragdoll, Himalaia, Sphynx, Bengal, Siberian, Norwegian Forest Cat, Scottish Fold, Cornish Rex e Chartreux têm, entre si, igual predisposição para a doença (Chetboul *et al.*, 2009; MacDonald *et al.*, 2010; Côté, MacDonald *et al.*, 2011f; Longeri *et al.*, 2013).

Sabe-se que apesar da elevada predisposição das raças puras para o desenvolvimento de CMH, esta é diagnosticada maioritariamente em gatos domésticos de pêlo curto (Rush *et al.*, 2002; Ferasin *et al.*, 2003).

Está documentado o carácter hereditário da CMH nos Main Coon e Radgoll e sua associação com mutações genéticas (Paige *et al.*, 2009; Meurs *et al.*, 2007; Gundler *et al.*, 2008).

II.III. Etiologia

II.III.I. Etiologia Primária/ Hereditária

A CMH é uma doença miocárdica primária, indicando que a afeção é devido à formação defeituosa de proteínas contráteis do sarcómero. Consiste na alteração da contração muscular e replicação de sarcómeros, responsável pelo aumento do tamanho dos miócitos cardíacos e, consequentemente, hipertrofia miocárdica (Côté *et al.*, 2011; Kershaw *et al.* 2012; Longeri *et al.* 2013).

Foram realizados estudos em famílias de gatos Maine Coon (Meurs *et al.*, 2005) e Ragdoll (Meurs *et al.*, 2007), para pesquisa de de mutações no seu ADN, e de facto foram encontradas mutações no gene codificador MYBPC3, em ambos os estudos, mas numa localização diferente.

Segundo Granstöröm *et al.* (2011), existem padrões hereditários dominantes de CMH em gatos Ragdolls, Maine Coon e American Shorthair. Trehieu-Sechi *et al.*, (2012) e Longeri *et al.*, (2013), associaram uma componente hereditária nas raças: Siberiano, Sphynx, American Shorthair, Cornish Rex, Persa, British Shorthair, Bengal, Chartreux, Bosques da Noruega e gatos sem raça definida. Kittleson *et al.*, (1999) identificaram um padrão autossómico dominante, e referem ainda que o facto de cruzar gatos Maine Coon portadores de CMH, entre si, é um factor de aceleração da progressão da doença.

Apesar de CMH ser uma doença hereditária, não é congénita, ou seja, não se manifesta logo à nascença, vai-se desenvolvendo com a idade (Côté *et al.*, 2011)

A mutação no gene MYBPC3 resulta de uma troca de aminoácidos, alterando a conformação da proteína C de ligação à miosina (cMyBP-C), e pode ser detectada através de um teste genético disponibilizado pela Universidade de Medicina Veterinária de Carolina de Norte (Meurs *et al.* 2007).

Um resultado negativo, não exclui a possibilidade do desenvolvimento de CMH, já os resultados positivos são indicativos de doença e devem ser avaliados por ecocardiografia, de forma a identificar os sinais fenotípicos da doença. A existência de mutações ainda desconhecidas, pode levar a testes genéticos negativos mas com sinais fenotípicos, tal como acontece em alguns gatos de raça Maine Coon e Ragdoll (Côté *et al.*, 2011).

II.III.II. Etiologia secundária de hipertrofia ventricular

O hipertiroidismo e a hipertensão sistémica são afeções frequentemente observadas na clínica e, tendo em conta que são responsáveis pelo desenvolvimento de hipertrofia ventricular secundária, torna-se indispensável a sua exclusão diagnóstica. Para além das duas patologias já referidas, a estenose aórtica e acromegália são igualmente causas de hipertrofia ventricular secundária (Fox *et al.*, 2003; Côté *et al.*, 2011).

II.III.III. Hipertiroidismo

O Hipertiroidismo felino é a doença endócrina mais comum em gatos (Scherk, 2009). É causada pela concentração excessiva de hormonas da tiróide, Triiodotironina (T3) e Tiroxina (T4), normalmente devido a um tumor benigno (adenoma ou bócio adenomatoso multinodular) ou mais raramente devido a um carcinoma da tiróide (Casamian, 2009). Afecta essencialmente gatos adultos, sendo que normalmente o diagnóstico é feito entre 8-13 anos, ocorrendo sem predisposição racial ou de género (Côté *et al.*, 2011). O diagnóstico é estabelecido através da avaliação de T4 no sangue, a qual se encontra em elevada concentração em casos de hipertiroidismo (Mooney & Peterson, 2004).

O efeito da T3 e da T4 sobre o miocárdio consiste na indução da produção de uma isoforma da proteína miosina, que contribui para o aumento da velocidade de interacção entre a actina e miosina com subsequente aumento da contractilidade (Casamian, 2009).

A excessiva circulação das hormonas tiroideias pode também provocar hipertrofia do miocárdio, aumento da disfunção sistólica e diastólica, vasodilatação, aumento do volume de sangue em circulação, podendo inclusive levar a alterações de ritmo e de frequência cardíaca (Côté *et al.*, 2011).

A diminuição da resistência vascular sistémica é induzida pela excessiva circulação das hormonas tiroideias ao diminuírem a resistência das arteríolas da perfusão periférica. Esta diminuição na resistência vascular sistémica estimula o sistema de Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) que aumenta o volume de sangue, aumentando a pré-carga cardíaca e consequentemente aumentando a pressão arterial (Syme *et al.*, 2007).

O hipertiroidismo, é assim responsável, pelo aumento do débito cardíaco, da necessidade de oxigénio (O₂) pelo miocárdio, pelo aumento do volume sanguíneo, da pressão arterial e da frequência cardíaca (Ware *et al.*, 2011).

No entanto, o hipertiroidismo induz o aumento do número e da sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos, resultando no aumento da resposta das catecolaminas, e consequentemente leva a taquicardia, predispondo o desenvolvimento de hipertrofia e aumento das necessidades de oxigénio do miocárdio (Thompson *et al.*, 2004).

Na maior parte dos casos, os gatos com hipertiroidismo manifestam sinais cardíacos bem vinculados: taquicardia (48%), sopro cardíaco (40%), ritmo de galope (10%) e arritmia (8%). Além disso, ecograficamente podem ser visíveis alterações como: o espessamento das paredes do VE, aumento do tamanho do AE, o aumento da fracção de encurtamento, obstrução dinâmica do tracto de saída do VE, entre outras. Em algumas situações, pode observar-se cardiomegália, sinais de IC (mais raro), edema pulmonar ou derrame pulmonar, à radiografia (Casamian *et al.*, 2009).

II.III.IV. Hipertensão sistémica

A hipertensão sistémica é um problema bastante comum nos gatos de meia-idade a geriátricos, que consiste no aumento crónico sistólico e/ou diastólico da pressão sanguínea sistémica (Atkins *et al.*, 2007a; Chetboul *et al.*, 2009b).

Segundo Carr & Egner (2009) hipertensão sistémica ocorre quando a pressão sistólica arterial é igual ou superior a 180 mmHg e a diastólica a 120 mmHg, num ambiente calmo. No entanto, o American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), estipulou diretrizes para auxiliar tanto no diagnóstico como no tratamento de hipertensão sistémica. Este documento propõe uma classificação baseada no risco de desenvolvimento de lesões a órgãos alvo, como o coração, rins, olhos e sistema nervoso central (Brown *et al.*, 2007).

As alterações observadas nos gatos que possuem hipertensão sistémica podem incluir alterações ao nível ocular, como hifema ou descolamento da retina, alterações neurológicas (convulsões), alterações cardíacas, como hipertrofia ventricular, e por último agravamento de insuficiência renal crónica (Côté *et al.*, 2011f).

As alterações cardíacas mais comuns devido à presença de hipertensão incluem o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, movimento anormal da válvula mitral. Esta é uma resposta adaptativa ao aumento da carga de pressão sobre o coração e que consequentemente leva ao aumento da tensão na parede ventricular esquerda (Carr *et al.*, 2009).

A hipertensão sistémica afecta o coração de várias formas (Carr & Egner, 2009) A hipertensão felina pode apresentar como achados clínico a hipertrofia ventricular esquerda

(hipertrofia concêntrica), a diminuição do diâmetro ventricular esquerdo, a dilatação do AE e movimentos valvulares anormais (Lalor *et al.*, 2009; Carr *et al.*, 2009; Scherk *et al.*, 2008). Foi igualmente identificado nestes pacientes algum grau de disfunção sistólica e diastólica, em resposta à hipertrofia do miocárdio (Lalor *et al.*, 2009). Estas alterações encontradas devem-se à resposta adaptativa face ao aumento da pressão no coração, que leva ao aumento do stress da parede ventricular esquerda. Em alguns casos, pode ainda ser visível o espessamento do VE concomitante com a disfunção diastólica, que é responsável pelo desenvolvimento de isquémia do miocárdio e consequentemente aparecimento de fibrose.

Este desenvolvimento do quadro clínico, terá como consequência final a instalação de insuficiência cardíaca (IC) (Carr *et al.*, 2009).

II.III.V. Acromegália

A acromegália é uma patologia da glândula hipófise, associada a um adenoma funcional das células somatotrópicas da *pars distalis* da hipófise, responsável pela secreção de elevados níveis da hormona de crescimento (hipersomatropismo) (Blois *et al.*, 2008).

Não é uma doença muito comum nos gatos, contudo quando está presente afecta essencialmente animais de meia-idade a geriátricos (média de 9 anos), e apresenta maior predisposição para os machos (Blois *et al.*, 2008).

O hipersomatropismo, induz o aumento do IGF-1 (factor de crescimento semelhante a insulina), factor responsável pela proliferação dos ossos, cartilagens, tecidos moles e de alguns órgãos como os rins e o coração. Segundo um estudo realizado por Yang *et al.*, (2008), baseado na comparação de medições morfométricas e da concentração de IGF-1 entre gatos saudáveis e gatos com CMH, de forma a provar que não são só os factores genéticos, mas também ambientais que estão envolvidos no desenvolvimento da CMH felina.

II.III.VI. Outras causas

Apesar de muito raro, o desenvolvimento de CMH também pode ser atribuído a processos infiltrativos neoplásicos do miocárdio, por um linfoma ou por distrofia muscular (Ferasin *et al.*, 2009a; Chetboul *et al.*, 2006; Glaus *et al.*, 2010).

Os tumores cardíacos primários não são muito comuns em gatos, segundo um estudo de Aupperle *et al.*, (2007) foi apenas encontrada uma prevalência de 3%. Contudo quando

estamos na presença de um processo tumoral de origem cardíaca, as principais suspeitas são linfoma e quemodectoma. (Cotê *et al.*, 2011)

Tanto os linfomas como os quemodectomas não apresentaram diferente predisposição entre géneros e ambos foram descritos em diferentes idades (desde os 4-13 anos).

A ecocardiografia é o exame não invasivo de eleição. No caso de linfoma, tanto podemos encontrar infiltrações focais ou difusas no miocárdio como uma lesão massiva (Shinohara *et al.*, 2005). Nestes casos, podem estar presentes efusões pericárdicas, e os animais podem aprenstar sinais de tamponamento cardíaco, como o colapso da parede livre do VD (Shinohara *et al.* 2005).

Nos casos de quemodectoma, as imagens encontradas são massas localizadas, de ecogenecidade mista, podendo ou não apresentarem efusão pericárdica. (Cotê *et al.*, 2011).

No exame pós-mortem e a microscopia revelaram uma infiltração neoplásica por linfoblastos em vários órgãos, inclusive no coração, com derrame pericárdico e pleural (Carter *et al.*, 2008). O estudo de Carter (2008) sugere que o derrame pericárdico na presença de CMH pode ser indicativo de um processo de infiltração neoplásica do miocárdio e não de CMH como doença primária.

II.IV. Anatomopatologia e Histopatologia

No exame anatomopatológico de gatos com CMH é evidente um aumento marcado do peso do coração. A relação entre o peso do animal e o peso do coração na CMH, geralmente, encontra-se por volta de $6,4 \pm 0,1 \text{ g/kg}$, quando o valor considerado normal é de $4,8 \text{ g/KG}$ (Fox, 2003; Cesta *et al.*, 2005).

De uma forma geral, apresentam-se com hipertrofia do VE e com dilatação do AE (Fox, 2003; Bishop, 2004). Pode ser encontrada hipertrofia simétrica, que é caracterizada por afectar todas as áreas da parede do VE, ou hipertrofia assimétrica, que pode envolver maioritariamente o septo interventricular (SIV) ou a parede livre do VE (PLVE) (Fox, 2003).

Segundo Kittleson *et al.*, (1999), existe uma alteração muito característica nos gatos de raça Maine Coon, em que os músculos papilares apresentam-se frequentemente hipertrofiados, sendo geralmente a primeira região a desenvolver hipertrofia.

A prevalência de edema pulmonar é bastante alta, e por vezes, existe um trombo no corpo do AE, na aurícula esquerda, ou no lúmen do VE (Fox, 2003; Côté *et al.*, 2011).

Em gatos que apresentam SAM significativo, a presença da obstrução dinâmica do tracto de saída do VE é evidenciada com o alongamento da válvula mitral, juntamente com a formação de fibrose na parte basal do septo interventricular (SIV), associado ao contacto com o folheto anterior (Fox *et al.*, 2007b; MacDonald *et al.*, 2010).

O AE apresenta-se frequentemente dilatado em gatos com disfunção diastólica significativa. Em casos de ICC, para além da dilatação do AE, os pulmões apresentam-se edemaciados, pesados e congestionados (Côté *et al.*, 2011).

Histopatologicamente, é característico observar-se hipertrofia dos miócitos, sendo a principal característica a desorganização das miofibrilas do ventrículo esquerdo, identificadas como cardiomiócitos desalinhados, orientados perpendicularmente ou obliquamente entre si (Fox *et al.*, 2003; Bishop *et al.*, 2004; Cesta *et al.*, 2005; Côté *et al.*, 2011).

Outra alteração histopatológica frequente em indivíduos com CMH é a remodelação da microcirculação coronária associada a espessamento da parede arteriolar, que ocorre devido à proliferação do tecido conectivo e do músculo liso na camada íntima e média (Kittleson *et al.*, 1998; Fox *et al.*, 1999; MacDonald *et al.*, 2010).

II.V. Fisiopatologia

As cardiomiopatias constituem um grupo bastante heterogêneo de doenças cardíacas, que resultam no comprometimento estrutural e funcional do miocárdio (Fox *et al.*, 2003). São definidas como doenças miocárdicas associadas a disfunção cardíaca que podem vir a agravar-se devido a insuficiência cardíaca (IC), arritmias e morte súbita (Richard *et al.*, 2006). A IC é designada pela incapacidade do coração fornecer o fluxo sanguíneo adequado às necessidades metabólicas do organismo, ou responder adequadamente quando há um aumento excessivo das pressões de enchimento ventriculares (Davis *et al.*, 2005).

A CMH consiste numa doença diastólica caracterizada pela restrição do enchimento ventricular (Virmani *et al.*, 2004). O mecanismo que a despoleta não está totalmente esclarecido. A principal hipótese defendida é que a expressão fenotípica inicial seja um defeito funcional ao nível do sarcómero, ocorrendo mecanismos intermédios que conduzem ao desenvolvimento de alterações fenotípicas finais como hipertrofia do VE, fibrose do miocárdio e desorganização miofibrilar. A disfunção mecânica ao nível do sarcómero conduz ao aumento do *stress* sobre os cardiomiócitos e à ativação de quinases intracelulares, moléculas sinalizadoras sensíveis ao cálcio e fatores tróficos. Estas alterações conduzem à síntese de colagénio e à hipertrofia e desarranjo dos miócitos (Marian *et al.*, 2001).

A CMH é caracterizada pela combinação do deficiente relaxamento ventricular com o aumento da espessura ventricular esquerda, resultando na disfunção diastólica com aumento da pressão atrial e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (Fuentes, 2009). O impacto geral consiste no aumento das pressões de enchimento do VE com a dilatação do AE, seguida pelo desenvolvimento de IC esquerda e todas as suas complicações, nomeadamente, edema pulmonar ou derrame pericárdio e desenvolvimento de tromboembolismo arterial (Chetboul *et al.*, 2009a; Fox *et al.*, 2007a). A dilatação do AE, juntamente com a presença de anomalias na válvula mitral vão causar regurgitação mitral, que é agravada pelo movimento sistólico anterior da válvula mitral, contribuindo para a obstrução do tracto da via de saída do VE (Chetboul *et al.*, 2009a; Fuentes *et al.*, 2009; Fox *et al.*, 2007a). Estudos recentes, com o auxílio de novas técnicas de imagiologia, nomeadamente o Doppler de imagem tecidual (TDI), revelaram que também ocorre desenvolvimento de disfunção sistólica associada à disfunção diastólica numa fase mais precoce da doença do que seria de esperar. Provavelmente este acontecimento contribui para o desenvolvimento precoce da ICC (Sampedrano *et al.*, 2006; Chetboul *et al.*, 2006).

II.V.I. Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo

Não existe nenhum padrão típico de CMH, visto que a amostra morfológica é vasta. A hipertrofia tanto pode afectar o SIV, como a parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE) (Gundler *et al.* 2008; Ferasin, 2009b).

Fox *et al.* (2003), definiu 4 padrões de hipertrofia miocárdica: hipertrofia concêntrica simétrica do SIV e PLVE, hipertrofia assimétrica difusa e substancial, afectando principalmente o septo, hipertrofia assimétrica difusa e substancial, afectando principalmente a parede do VE, hipertrofia difusa, mais proeminente na base do septo, hipertrofia segmentar do VE, associada principalmente à base do septo ventricular (Figura 1).

Contudo em 2009, Brizard *et al.*, aproveitando os conhecimentos de ecocardiografia provenientes da Medicina Humana identificaram 6 fenótipos de CMH.

O fenótipo A, correspondente à hipertrofia dos músculos papilares, o fenótipo B, sendo observada hipertrofia da porção basal e anterior do SIV, o fenótipo C, com hipertrofia envolvendo o SIV por inteiro mas sem hipertrofia da PLVE, fenótipo D, apresentando hipertrofia tanto do SIV como da PLVE e em porções iguais, fenótipo E, onde ocorre hipertrofia envolvendo apenas a PLVE; e por último, fenótipo F, que corresponde à ausência de hipertrofia. (Brizard *et al.*, 2009)

Para além da identificação dos fenótipos, estudaram a prevalência de cada fenótipo e, em cerca de 61% dos gatos, a hipertrofia localizava-se no SIV e na PLVE (fenótipo D), em 6% a hipertrofia localizava-se essencialmente nos músculos papilares (fenótipo A), em animais jovens. Apoiando assim a teoria de que a hipertrofia dos músculos papilares pode representar um estadio precoce de CMH (Brizard *et al.*, 2009).

A hipertrofia ventricular afetando segmentos do ventrículo requer um exame detalhado através de ecocardiografia. É necessário realizar múltiplos planos bidimensionais (2D), de forma a poder excluir a hipertrofia de segmentos do ventrículo. Sendo assim, a ecocardiografia em modo M é insuficiente, uma vez que podem não ser visíveis estas hipertrofias (Bonagura *et al.*, 2000; Kienle *et al.*, 2008; Ferasin *et al.*, 2009b).

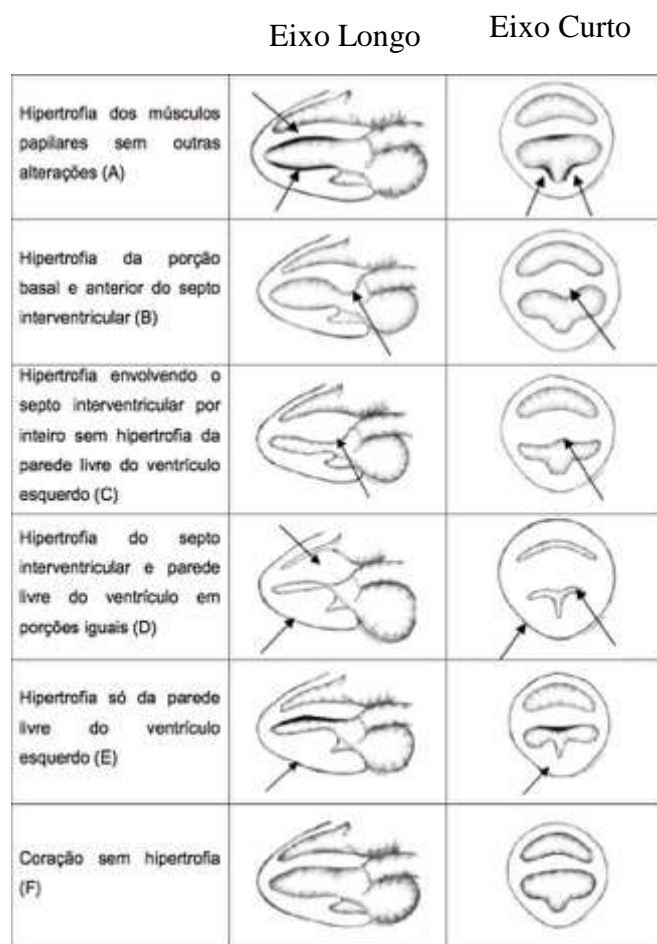


Figura 1 – Padrão de distribuição de hipertrofia cardíaca, em corações de gatos com CMH (amostras de cortes longitudinais, correspondente a ecografia bidimensional, em eixo longo com vista paraesternal direita) (Adaptado de Brizard et al., 2009)

II.V.II. Disfunção Diastólica

A disfunção diastólica consiste na diminuição da capacidade do coração em encher normalmente durante a fase de relaxamento e enchimento passivo (diástole). Existem 4 fases na diástole: relaxamento isovolumétrico, enchimento rápido, diástase e sístole atrial (Riedesel *et al.*, 2006).

É a principal consequência fisiopatológica do amplo espectro fenotípico heterogêneo das doenças do miocárdio (Fox *et al.*, 2007). A função diastólica resume-se em dois componentes: relaxamento e complacência (Fuentes *et al.*, 2003). O desempenho da função diastólica vai ser influenciado pela função sistólica, pela frequência cardíaca, pela pré-carga e pós-carga (Fuentes *et al.*, 2003).

Nos indivíduos com CMH, o relaxamento miocárdico inadequado pode ser explicado pela alteração da cinética do cálcio (Chetboul *et al.*, 2006a). A regulação alterada dos canais de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático e sarcolema, resulta no aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} no final da diástole e no relaxamento incompleto do músculo cardíaco. Como o cAMP (monofosfato cíclico de adenosina) desempenha um papel importante na regulação da entrada de Ca^{2+} pelos canais de Ca^{2+} e da afinidade da TnC com o Ca^{2+} , será de considerar a hipótese de que o manejo anormal do Ca^{2+} e o relaxamento alterado do miocárdio possa ser explicado pela deficiência neste mensageiro celular (Gwathmey *et al.*, 1991).

O relaxamento incompleto do miocárdio afeta negativamente o início da diástole ao prolongar o tempo de relaxamento isovolumétrico e diminuir a capacidade de enchimento ventricular passivo, devido à interação constante entre os elementos contráteis. O relaxamento anormal resulta na alteração da fase maioritária do enchimento ventricular para o final da diástole, aumentando a importância da contração atrial (Ware *et al.*, 2011; Côté *et al.*, 2011).

O aumento da frequência cardíaca pode agravar a disfunção diastólica, uma vez que faz com haja uma redução do tempo de transferência do Ca^{2+} para o interior do retículo sarcoplasmático, acumulando-se no citoplasma (Côté *et al.*, 2011).

A disfunção diastólica é agravada por diversos fatores, tais como, isquemia do miocárdio, redução do fluxo coronário e sobrecarga de cálcio. A redução da perfusão sanguínea conduz à diminuição do suprimento de oxigénio e de nutrientes ao músculo cardíaco.

O mecanismo de desenvolvimento de hipertrofia do cardiomiócito e hipertrofia concêntrica do VE não está completamente esclarecido. Os vários defeitos sarcoméricos associados à CMH, geralmente resultam num aumento da sensibilidade miofibrilar ao Ca^{2+} (Khor *et al.*, 2014).

Contudo, a utilização ineficiente de ATP pelo sarcómero é responsável pela geração de energia que não corresponde às necessidades, nomeadamente para remoção de Ca^{2+} no final de cada ciclo de contração. A ação prolongada do Ca^{2+} citosólico conduz à libertação de mediadores que estimulam a hipertrofia (Ashrafian *et al.*, 2003). Outro possível estímulo desencadeador da hipertrofia é o aumento do *stress* sob a parede ventricular, secundário ao relaxamento incompleto associado à disfunção diastólica (Khor *et al.*, 2014).

A hipertrofia concêntrica do VE, as alterações fibróticas e a desorganização miofibrilar contribuem para o aumento da rigidez ventricular. e que por sua vez afeta a função diastólica. A complacência ventricular é determinada pela composição da massa ventricular.

Quando a complacência ventricular é afetada, o enchimento do VE fica debilitado sendo necessário para um dado volume diastólico uma pressão diastólica superior. O aumento da pressão diastólica do VE resulta num aumento da pressão diastólica do AE, que conduz à remodelação e dilatação do AE e pode, eventualmente, conduzir ao desenvolvimento de congestão pulmonar (Côté *et al.*, 2011).

II.V.III. Isquémia do miocárdio

A isquémia do miocárdio é um dos processos que se desenvolve na CMH nos humanos e nos gatos. Compromete o relaxamento da musculatura cardíaca, o que contribui para o acréscimo da pressão de enchimento do VE, aumento do stress da parede e numa fase mais avançada a instalação da fibrose no miocárdio. A sua patogénese ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que é responsável pelo enfarte do miocárdio (Ferasin *et al.*, 2009a; Cesta *et al.*, 2005).

Cesta *et al.*, (2005) propõem diversos factores que vão contribuir para o desenvolvimento da isquémia, eles são: a inadequada densidade de capilares para o grau de hipertrofia do miocárdio, o reduzido diâmetro do lúmen dos vasos coronários causados pela doença intramural das artérias coronárias, aumento da pressão de enchimento do VE e diminuição da pressão de perfusão das artérias coronárias. A hipertrofia do miocárdio do VE e o reduzido número de capilares que não conseguem acompanhar esta hipertrofia, juntamente com a doença intramural das artérias coronárias que está relacionada com a arteriosclerose, faz com que haja um aumento cada vez maior da necessidade de O₂ por parte dos miócitos. Como a resposta à necessidade de O₂ não está a ser eficiente, devido à diminuição de perfusão coronária, ocorre hipóxia e isquémia do miocárdio, que vão ser responsáveis pelo enfarte do miocárdio, morte celular e substituição dos miócitos por fibrose (Cesta *et al.*, 2005). Consequentemente, estes processos vão induzir a disfunção sistólica e diastólica, desorganização da estrutura celular do miocárdio e arritmias letais (Ferasin, 2009a). De acordo com Ferasin (2009a) e outros autores, observou-se, tanto nos humanos como nos gatos, a elevação da concentração de Troponina I cardíaca (cTnI), que é um marcador de elevada sensibilidade e especificidade de dano no músculo cardíaco.

II.V.IV. Obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo

Os gatos afectados com CMH apresentam, geralmente, algum grau de obstrução dinâmica do trato de saída do VE (TSVE) durante a sístole, levando à formação de um gradiente de pressão ao longo do TSVE (Ferasin *et al.*, 2009a; Schober *et al.*, 2010a).

O TSVE é formado pelo SIV (porção anterior) e pelo folheto anterior da válvula mitral (porção posterior) (Fox *et al.*, 2003, Ferasin *et al.*, 2009b).

A obstrução do TSVE é causada pelo movimento anterior sistólico da válvula mitral e pelo contacto da válvula mitral com o SIV, ou é consequência da hipertrofia da parte dorsal do septo interventricular que faz protusão para o TSVE durante a sístole (Schober *et al.*, 2010).

O SAM é um fenómeno bastante comum em gatos com CMH. Segundo um estudo de Fox *et al.*, (2003) 42% dos casos de CMH possuem SAM e obstrução dinâmica do TSVE. O movimento anterior sistólico foi descrito em gatos mais jovens, com uma idade média de 3,3 anos. (Payne *et al.*, 2010; Payne *et al.*, 2013).

Foram propostos vários mecanismos de forma a explicar a origem do SAM. A primeira hipótese apresentada era que o SAM poderia ser consequência do efeito de Venturi, criado pela passagem de um fluxo de alta velocidade por um trato de saída estreito, causando o deslocamento anterior do folheto septal da válvula mitral. Contudo foi apresentada uma teoria alternativa, que defende que o folheto da válvula mitral é empurrado pela força do fluxo de ejeção para o trato de saída, em direcção ao SIV. Sabe-se que o SAM se inicia a velocidades de fluxo baixas, o que não vai de encontro à teoria do efeito de Venturi, em que são necessárias velocidades de fluxo altas para puxar o folheto valvular em direcção ao SIV. É garantido que o efeito de Venturi está necessariamente presente, já que a velocidade do fluxo aumenta com o estreitamento do trato de saída ventricular, contudo o seu contributo é menor (Critoph *et al.*, 2014; Sherrid *et al.*, 2006).

O SAM é de facto a causa mais comum de obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE, contudo não é uma alteração patognomónica de CMH, uma vez que pode estar presente noutras patologias como a estenose pulmonar, hipertensão pulmonar, tetralogia de Fallot e ainda em quadros de anemia e hipertensão sistémica. (Boon *et al.*, 2011a).

O funcionamento anormal da válvula mitral origina um fluxo de sangue turbulento responsável pela regurgitação de sangue de volta para o interior do AE e consequentemente conduz ao desenvolvimento do sopro de ejeção característico na CMH (Ferasin, 2009a). São propostos diversos factores como causa do SAM, entre eles estão a hipertrofia do miocárdio,

alterações estruturais da válvula mitral, estreitamento sub-aórtico, dilatação dos folhetos anterior e posterior e das cordas tendíneas, deslocamento dos músculos papilares, o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo do VE e ainda algumas doenças valvulares como endocardiose ou displasia. (Fox *et al.*, 2003; Ferasin *et al.*, 2009a). Assim sendo, podemos afirmar que os factores responsáveis pelo SAM e pela regurgitação mitral com aumento de pressão e volume do AE são as alterações estruturais da válvula mitral (Figura 2) em conjunto com o estado hiperdinâmico do fluxo sanguíneo e a hipertrofia ventricular (Ferasin *et al.*, 2009a).

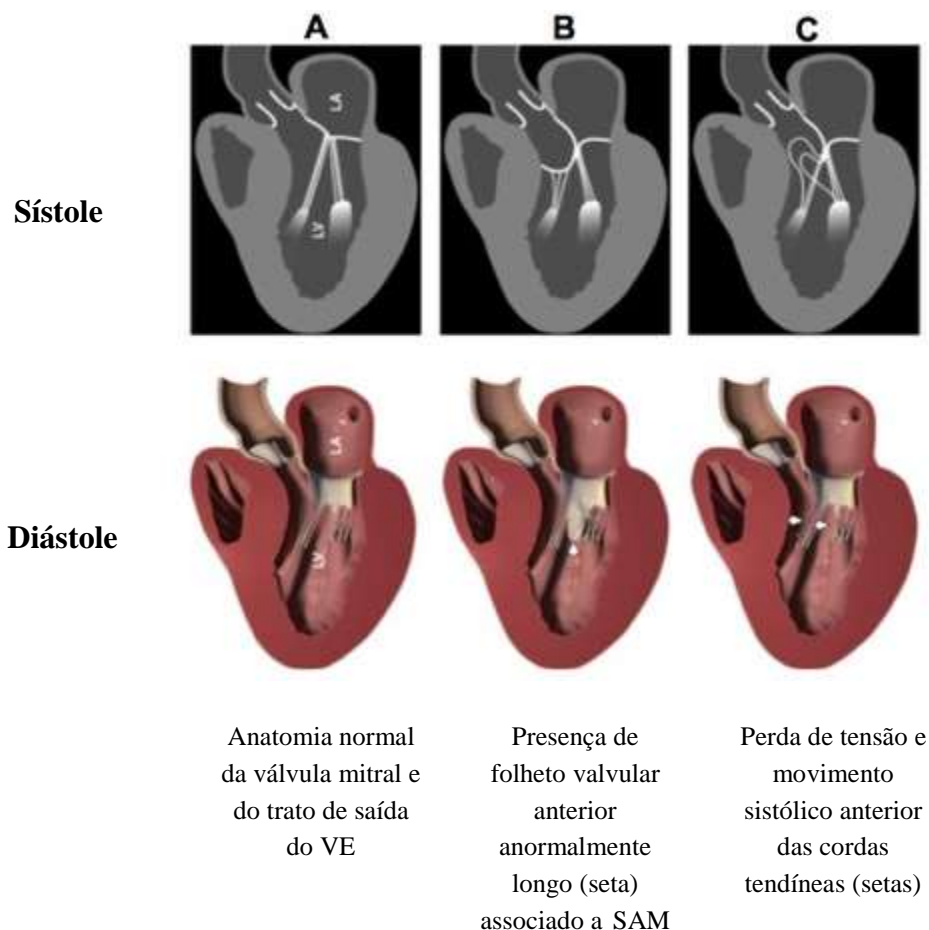


Figura 2 – Ilustração de anomalias da válvula mitral em gatos com CMH (adaptado de Schober & Todd, 2010)

O aumento da contratilidade e do volume sistólico e a redução da pós-carga, pioram a obstrução do trato de saída do VE ao permitirem a obtenção de menores dimensões sistólicas da câmara ventricular esquerda e a redução da tensão nas cordas tendíneas com deslocamento anterior dos folhetos da válvula mitral (Boon *et al.*, 2011a).

As pressões elevadas no VE originadas pela obstrução do trato de saída podem conduzir ao aumento de pressão sob a parede ventricular, a isquemia do miocárdio e, eventualmente, causar alterações fibróticas e até a morte celular. A remodelação celular pode conduzir ao aumento da rigidez e diminuição da complacência ventricular, causando repercussões na função diastólica (Maron *et al.*, 2003).

Segundo Schober *et al.*, (2010), o fenómeno de SAM é visível em imagens 2D onde é observável regurgitação mitral com fluxo turbulento no Doppler a cores.

É importante ter em consideração que as alterações sistólicas não se limitam ao VE, tendo sido descritas alterações no gradiente de pressão no trato de saída do ventrículo direito em gatos com CMH. Ao contrário do que é observado na obstrução do trato de saída do VE, nestes casos os gradientes de pressão obtidos são ligeiros (cerca de 25 mmHg). A obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo direito não é específica da CMH, e pode ser encontrada em gatos saudáveis (Fox *et al.*, 1999; Rishniw *et al.*, 2002).

Schober *et al.*, (2016) realizou um estudo onde foi avaliado o envolvimento que as alterações morfológicas do ventrículo direito poderiam ter no desenvolvimento de efusão pleural como uma manifestação de ICC em gatos com CMH. Foi visível neste estudo que os gatos com CMH e efusão pleural apresentam um aumento da espessura ventricular direita quando comparados com os gatos com ICC mas sem efusão pleural, o que nos leva a considerar que a hipertrofia ventricular direita conduz a uma disfunção ventricular grave capaz de causar ICC. Contudo caso exista efusão pleural, pode apenas ser um sinal de um estadio mais avançado de doença esquerda.

Assim sendo sabemos que o aumento da espessura da parede ventricular direita é bastante comum em animais com CMH e está relacionada com o com a severidade da hipertrofia ventricular esquerda (Schober *et al.*, 2016).

II.V.V. Tromboembolismo arterial

O TEA é uma complicação que ocorre em 12 a 17% dos gatos com CMH, estando associado a uma mortalidade elevada (Rush *et al.*, 2002; Atkins, *et al.*, 1992). Tem maior

prevalência em gatos machos, castrados e com uma média de 7,7 anos de idade (Bowles *et al.*, 2010; Schoeman *et al.*, 1999).

Segundo Kershaw *et al.* (2012), a consequência do aumento da pré-carga, induzida pela hipertrofia ventricular, é a dilatação do átrio esquerdo, o que pode levar a um fluxo sanguíneo turbulento, resultando em trombose e, eventualmente, tromboembolismo. Sendo assim, gatos que possuem um AE aumentado, estão em risco de desenvolver trombos (Côté *et al.*, 2011b).

A formação do trombo pode ocorrer quando um dos três componentes da tríade de Virchow está presente, que inclui, estase sanguínea, hipercoagulabilidade e lesão endotelial (Côté *et al.*, 2011).

Nos gatos com CMH, que desenvolvem tromboembolismo arterial, a embolização dos trombos ocorre principalmente na terminação da aorta abdominal, mais precisamente na bifurcação da aorta abdominal distal (71%) onde esta se divide nas duas artérias ilíacas externas com a origem das artérias ilíacas internas (Bowles *et al.*, 2010). A manifestação clínica vai depender do local em que a perfusão sanguínea é interrompida, se a interrupção é parcial ou total e qual o grau de circulação colateral que é afectada. Os sinais clínicos podem ser dor, paresia ou paralisia, vocalização, dispneia ou taquipneia, perda de pulso arterial, extremidades frias, cianose das almofadinhas plantares, músculos distais inchados ou firmes e crepitação (Bowles *et al.*, 2010).

A dilatação do AE resulta em turbulência e estase sanguínea, estando associado a um risco aumentado de desenvolvimento de TEA (Bédard *et al.*, 2007). Quando o AE se torna moderadamente a gravemente dilatado, a velocidade do fluxo reduz, resultando na agregação de glóbulos vermelhos, ativação plaquetária e consequente formação de trombos (Côté *et al.*, 2011). De facto, a velocidade do fluxo sanguíneo na aurícula esquerda parece estar reduzida em gatos com ecocontraste espontâneo (Schober *et al.*, 2006). O contraste ecocardiográfico espontâneo é um sinal ecocardiográfico, também designado por imagem de “fumo” de densidade variável, que reflecte estase sanguínea localizada no átrio e aurícula esquerda (Stokol *et al.*, 2008).

O prognóstico associado à ocorrência de TEA em gatos com CMH é reservado e o tempo médio de sobrevivência é geralmente reduzido. Um estudo que envolveu 74 gatos com CMH, obteve um tempo médio de sobrevivência de 61 dias em 9 gatos que apresentavam TEA (Atkins *et al.*, 1992).

II.V.VI. Mecanismos compensatórios

Na CMH há ativação de respostas neuro-hormonais de forma a manter a perfusão tecidular, conservar a pressão arterial e restabelecer a homeostasia circulatória. Este processo ocorre de forma a solucionar a diminuição do volume de sangue ejetado através da aorta, causada pela redução do volume diastólico (Côté *et al.*, 2011d).

O aumento do volume de sangue arterial, assim como a preservação de fluxo em órgãos vitais como o coração, rim ou cérebro é essencial, e só é possível caso exista constrição arteriolar (Côté *et al.*, 2011d). O retorno venoso é facilitado pela venoconstrição, pois aumenta a pré carga, e consequentemente a contratilidade e o débito cardíaco (Sisson *et al.*, 2004).

Estes mecanismos compensatórios tem uma eficácia temporária, podendo originar efeitos deletérios. Por exemplo, a resposta à estimulação adrenérgica é atenuada, 24-72 horas após a activação inicial do sistema nervoso simpático, pois os recetores adrenérgicos β_1 sofrem uma regulação negativa (Côté *et al.*, 2011d).

A disfunção miocárdica é agravada pelo aumento da frequência cardíaca e da pós-carga, pois leva a um aumento do consumo de oxigénio do miocárdio. Adicionalmente, a exposição crónica a catecolaminas é responsável por alterações nos cardiomiócitos, como apoptose, degradação miofibrilar e aumento da síntese de colagénio, e consequentemente predispõe a remodelação vascular e cardíaca. O efeito contínuo das catecolaminas também pode desencadear o desenvolvimento de arritmias ventriculares (Sisson *et al.*, 2004; Côté *et al.*, 2011a).

O SRAA é activado devido à redução da perfusão renal e da reabsorção de sódio por parte dos túbulos renais, assim como a estimulação adrenérgica dos recetores β_1 nas arteríolas aferentes do glomérulo renal. No início, há um aumento da secreção de renina pelo aparelho juxtaglomerular. A renina converte o angiotensinogénio produzido pelo fígado em angiotensina I, sendo posteriormente convertida pela enzima conversora de angiotensina (ECA), a angiotensina II. A angiotensina II exerce efeitos vasoconstritores potentes e é responsável pela estimulação da síntese de aldosterona por parte das glândulas adrenais e a libertação de vasopressina pela glândula pituitária. Além dos efeitos referidos, a angiotensina II aumenta a síntese de endotelina, que apresenta efeitos vasoconstritores (Sisson *et al.*, 2004)

Todos os componentes do SRAA estão presentes ao nível do miocárdio e são capazes de gerar localmente níveis elevados de angiotensina II e aldosterona, à excepção da secreção de renina que é exclusivamente realizada no rim. (Côté *et al.*, 2011)

A angiotensina II encontra-se em concentrações mais elevadas no miocárdio do que na circulação sanguínea. A angiotensina II miocárdica, que é mediada pela ligação aos recetores de angiotensina II tipo 1, é responsável pela hipertrofia dos cardiomiócitos, mitogénese dos fibroblastos e aumento da síntese de colagénio (Sisson *et al.*, 2004).

A endotelina I (ET-I) é um vasoconstritor potente produzido de forma a combater estímulos como: hipóxia, fatores mecânicos e ação de substâncias vasoativas como angiotensina II, vasopressina, norepinefrina, bradicinina e citocinas. As interações entre o SRAA, a endotelina I e a indução das citocinas pró-fibróticas são algo complexas, e resultam na promoção de hipertrofia e fibrose do miocárdio induzindo alterações estruturais (MacDonald *et al.*, 2006).

O aumento da pressão diastólica do AE e do VE, aumenta a tensão nas paredes atriais e ventriculares. A distensão dos átrios e ventrículos conduz à libertação de péptidos natriuréticos atriais (ANP) e tipo-B (BNP) (Sisson *et al.*, 2004). O ANP encontra-se essencialmente armazenado em grânulos no miocárdio permitindo o rápido aumento da sua concentração plasmática em resposta à distensão súbita do átrio. O aumento da pressão transmural atrial, do volume intravascular e da frequência cardíaca são principal estímulo para a libertação do ANP (McGrath *et al.*, 2005).

Nos indivíduos com CMH, o aumento do BNP é um dos indicadores mais precoces de hipertrofia do cardiomiócito. O BNP está armazenado em menor grau e o aumento da sua libertação pressupõe um aumento da sua síntese em resposta a estímulos prolongados. Aumentos sustentados de BNP são facilitados pela alteração do seu principal local de produção do átrio para o ventrículo. (Sisson *et al.*, 2004; Ogino *et al.*, 2004; Casals *et al.*, 2009; Jung *et al.*, 2011).

Os péptidos natriuréticos atriais e tipo-B apresentam efeitos biológicos semelhantes, sendo que ambos promovem: diurese, natriurese, vasodilatação pulmonar e sistémica, aumento do fluxo coronário, inibição da libertação de renina pelo rim e de aldosterona pela glândula adrenal e redução da libertação de endotelina I (Sisson *et al.*, 2004). A secreção de ANP e BNP pelos cardiomiócitos desempenha um papel antifibrótico pois inibe a proliferação de fibroblastos cardíacos (Nishikimi *et al.*, 2006).

A ativação de mecanismos compensatórios permite que a maioria dos gatos garanta o restabelecimento do débito cardíaco, da pressão arterial e da perfusão tecidual, de forma a manter-se assintomáticos. Contudo, caso haja persistência das alterações hemodinâmicas, a

ativação crónica destes mecanismos vai acabar por se tornar desapropriada e levar ao agravamento da disfunção cardíaca (Rush *et al.*, 2002).

A combinação da disfunção diastólica, agravada pela regurgitação mitral e o aumento da retenção de sódio e água por ativação do SRAA, conduzem ao aumento da pressão no AE e nas veias e capilares pulmonares. A congestão desenvolve-se quando existe um aumento da pressão hidrostática nos capilares e quando esta ultrapassa a capacidade de eliminação por parte do sistema linfático. O edema pulmonar ocorre devido ao desequilíbrio das forças hidrostática e osmótica entre os capilares e interstício pulmonar (Stephenson *et al.*, 2013).

Se a pressão nos capilares e veias pulmonares continuar a aumentar e exceder os 25 mmHg, o líquido irá eventualmente invadir os alvéolos e formar-se edema pulmonar alveolar (Côté *et al.*, 2011d).

A ICC em gatos pode apresentar-se sob a forma de edema pulmonar, derrame pleural ou uma combinação de ambos. O edema pulmonar ocorre com maior frequência (23 a 66%) que o derrame pleural (7 a 34%) (Ferasin *et al.*, 2003; Rush *et al.*, 2002). O derrame pleural pode ser transudado modificado, pseudoquiloso ou quiloso (Côté *et al.*, 2011).

Num estudo retrospectivo de Rush *et al.*, (2002), em 260 gatos com CMH, cerca de 46% evidenciavam sinais de edema pulmonar nas radiografias torácicas.

A etiologia do derrame pleural em gatos com ICC esquerda não se encontra completamente esclarecida. Uma possibilidade é que o aumento da pressão da veia e capilares pulmonares conduz a vasoconstrição pulmonar, com hipertensão pulmonar e desenvolvimento de ICC direita. Contudo, é pouco comum a identificação de alterações associadas a ICC direita em gatos com CMH. Por outro lado, as veias pleurais viscerais no gato drenam para a veia pulmonar. Assim, um aumento da pressão venosa pulmonar por ICC esquerda pode alterar a drenagem das veias viscerais pleurais e conduzir à formação de derrame pleural (Côté *et al.*, 2011).

II.V.VII. Cardiomiopatia Hipertrófica em fase terminal

Apesar de raro, alguns gatos desenvolvem CMH em fase terminal, e este processo é caracterizado pela falha sistólica, dilatação do VE e a diminuição da espessura do septo e parede do VE. (Cotê *et al.*, 2011) O processo de remodelação ventricular é inicialmente lento e impercetível. Ocasionalmente, a progressão da remodelação cardíaca é responsável por alterações estruturais mais acentuadas, que culminam na deterioração da função sistólica do VE e descompensação hemodinâmica, conduzindo a um estadio terminal (Olivotto *et al.*, 2010). As alterações que definem este estadio são, a diminuição relativa da espessura parietal do VE, com dilatação relativa da câmara ventricular esquerda e redução da contratilidade ventricular, resultando geralmente em dilatação marcada do AE. Esta evolução deve-se à perda de miócitos, com fibrose de substituição, provavelmente associados à isquemia do miocárdio e redução do fluxo de reserva coronário. Estas alterações são frequentemente acompanhadas pela presença de trombos no AE e tromboembolismo arterial (Cesta *et al.*, 2005). Este estadio está associado a um prognóstico bastante reservado, não só pela elevada taxa de complicações e mortalidade por ICC refratária, mas também pela alta incidência de arritmias e morte súbita (Olivotto *et al.*, 2012).

II.VI. Diagnóstico

II.VI.I. Sinais clínicos

Os gatos com CMH apresentam uma variabilidade clínica significativa, podendo ser assintomáticos, apresentar sopros ou ritmos de galope, cardiomegalia (podendo sugerir ICC), possuir sinais moderados a severos de ICC, apresentar sinais de tromboembolismo ou em casos mais graves, o único sinal clínico ser a morte súbita. (Kittleson *et al.*, 1998; Cotê *et al.*, 2011)

Grande parte dos gatos com CMH (33-55%) apresentam-se assintomáticos no momento do diagnóstico. A apresentação clínica varia entre a descoberta ocasional de sopros cardíacos, ruído de galope ou arritmias nos animais assintomáticos, como também o aparecimento agudo de IC, tromboembolismo arterial ou morte súbita (Taillefer *et al.*, 2006). Os gatos normalmente mantêm-se assintomáticos até que a doença evolui gravemente (Macdonalds *et al.*, 2008).

Noutros casos, dificuldades respiratórias representam a primeira manifestação clínica de CMH, ocorrendo em 32 a 46% dos pacientes (Rush *et al.*, 2002; Atkins *et al.*, 1992).

Numa fase avançada da doença, o animal apresenta-se, maioritariamente, já com sintomatologia respiratória, que inclui, taquipneia, aparecimento súbito de dispneia (respiração ofegante associada à actividade) e, muito raramente, apresenta tosse, muitas vezes confundida com vômito (Atkins, 2007e; Fuentes, 2002). Ocasionalmente, apresenta anorexia, letargia e mucosas pálidas (Atkins *et al.*, 2007). As alterações respiratórias observadas devem-se a IC e concomitantemente edema pulmonar, efusão pleural ou ambos, responsáveis pela exacerbação dos sons pulmonares (aumento do murmúrio vesicular), fervores húmidos e por vezes cianose (Chetboul *et al.*, 2009a; Atkins *et al.*, 2009). Segundo o estudo de Benigni *et al.*, (2009) nos quais 23 gatos com edema pulmonar de origem cardiogénica, 91 % apresentavam sinais respiratórios e cerca de 70% tinham frequência respiratória (FR) aumentada com dispneia.

Ferasin *et al.*, (2003) realizaram um estudo em que 71,1% dos gatos apresentavam CMH, destes, 36,1% tinha como sinal clínico dispneia.

Rush *et al.*, (2002) referem que um dos principais fatores indutores de ICC é a fluidoterapia (28%), no entanto, a corticoterapia com uma fórmula de longa duração de metilprednisolona ou triamcinolona, 1 a 2 semanas antes do diagnóstico, e anestesia com quetamina, também podem induzir a ICC. (Kittleson *et al.*, 1998).

No exame clínico há que ter especial atenção às alterações frequentemente detectadas à auscultação (Chetboul *et al.*, 2009a). Frequentemente detectam-se taquiarritmias, sopro sistólico ao nível do ápex esquerdo do coração, por vezes também audível na região basal esquerda durante a obstrução aórtica sub-valvular e ruído de galope (Chetboul *et al.*, 2009a). Após alguns estudos, confirmou-se a presença do sopro sistólico dinâmico, associado à obstrução do trato de saída do VE, percebeu-se que o ruído de galope se torna audível devido à diminuição da complacência miocárdica, hipertrofia da parede do VE, taquicardia, fibrose, e à infiltração do miocárdio e ainda se confirmou que existem arritmias cardíacas em 25-40% dos casos de CMH (Schober *et al.*, 2010; Ferasin *et al.*, 2009; Atkins *et al.*, 2007e).

Os gatos com TEA secundária à CMH podem ter sinais de motoneurónio inferior, ausência de pulso femoral, membros afetados frios, almofadinhas plantares pálidas ou cianóticas, podendo inclusive ter a temperatura rectal diminuída, o que é considerado um factor de mau prognóstico (Fuentes *et al.*, 2012)

Existem outras manifestações sem sintomatologia cardíaca associada como a síncope e a morte súbita. Nestes casos associa-se a síncope à presença de taquiarritmias, obstrução dinâmica do tracto de saída e isquémia. (Atkins *et al.*, 2007b; Chetboul *et al.*, 2009a; Fox *et al.*, 2006).

A ocorrência de morte súbita pode ser a primeira e única manifestação clínica de CMH e pode ocorrer em consequência de alterações de ritmo ou de TEA (Côté *et al.*, 2011).

II.VI.II. Radiografia

A radiografia torácica é o método de eleição para o diagnóstico de ICC, sendo igualmente importante na monitorização da progressão da doença e avaliação da resposta ao tratamento. No que diz respeito ao diagnóstico de CMH, a radiografia torácica apresenta uma baixa sensibilidade, especialmente na deteção de hipertrofia concêntrica do VE, nas formas ligeiras a moderadas da doença (Bahr *et al.*, 2013).

Permite identificar o aumento global da silhueta cardíaca, o aumento do átrio esquerdo, a distensão venosa pulmonar e a presença de edema pulmonar cardiogénico ou de derrame pleural (Ware *et al.*, 2011).

No estudo realizado por Ferasin *et al.* (2003) em 61 gatos com CMH, demonstrou que 23% se apresentavam sem sinais radiográficos, 59% apresentavam cardiomegália generalizada, 23% edema pulmonar, 18% dilatação do AE e 6,6% efusão pleural.

Quando existe cardiomegália ou derrame pleural acentuado pode ser observado um desvio dorsal da traqueia (Macdonald *et al.*, 2009).

O Vertebral Heart Score (VHS) é uma ferramenta para a quantificação do tamanho do coração e confirmação da presença de cardiomegália, através das medidas dos eixos do coração, que são sobrepostas na coluna vertebral a partir da 4ª vértebra torácica na projecção latero-lateral (LL) (Macdonald *et al.*, 2009).

Um VHS normal (7,4 +/- 0,3) não permite excluir CMH, uma vez que a hipertrofia concêntrica do VE está associada a um espessamento do miocárdio com redução da dimensão da câmara ventricular esquerda, mas sem aumento das suas dimensões exteriores (Bahr *et al.*, 2013).

Num estudo de Schober *et al.*, (2014) 72% dos gatos diagnosticados ecocardiograficamente apresentaram alterações radiográficas compatíveis com dilatação do AE. Este estudo, apresentou uma sensibilidade de 72% e especificidade de 74% para a detecção de dilatação do AE (Schober *et al.*, 2014)

Quando o AE está bastante dilatado, pode resultar numa imagem com uma aparência semelhante à dilatação biatrial. Com a dilatação marcada do AE (Figura 3), associada ao VE não dilatado, a silhueta cardíaca assume uma forma característica com uma base larga que afunila em direção ao ápex, denominada de coração de São Valentim, nas projeções ventro-dorsal (VD) e dorso-ventral (DV). Esta forma não é específica de CMH, mas pode ocorrer por dilatação marcada do AE ou por dilatação do átrio esquerdo e direito (Schober *et al.*, 2014).

Em gatos, a presença de edema pulmonar é, radiograficamente caracterizada, pela distribuição difusa, afetando os campos pulmonares de forma heterogénea (Thrall *et al.*, 2013a). Estudos anteriores mostravam que o padrão intersticial juntamente com o padrão alveolar seria o mais frequente, e o estudo realizado por Benigni *et al.*, (2009), que envolvia 23 gatos com edema pulmonar, confirmou a presença de padrão intersticial e alveolar em 83% dos indivíduos em estudo. Em animais que apresentem a dispneia característica dos gatos com CMH, devem ter uma manipulação cuidadosa, uma vez que é a principal manifestação da presença de edema pulmonar, que se verifica em 80% dos casos (Macdonald *et al.*, 2009).

À radiografia torácica, é possível perceber o aumento da pressão do AE e está geralmente presente na ICC esquerda através da dilatação da veia pulmonar. Contudo, apesar de frequente, a sua ausência não permite excluir a presença de ICC (Benigni *et al.*, 2009).

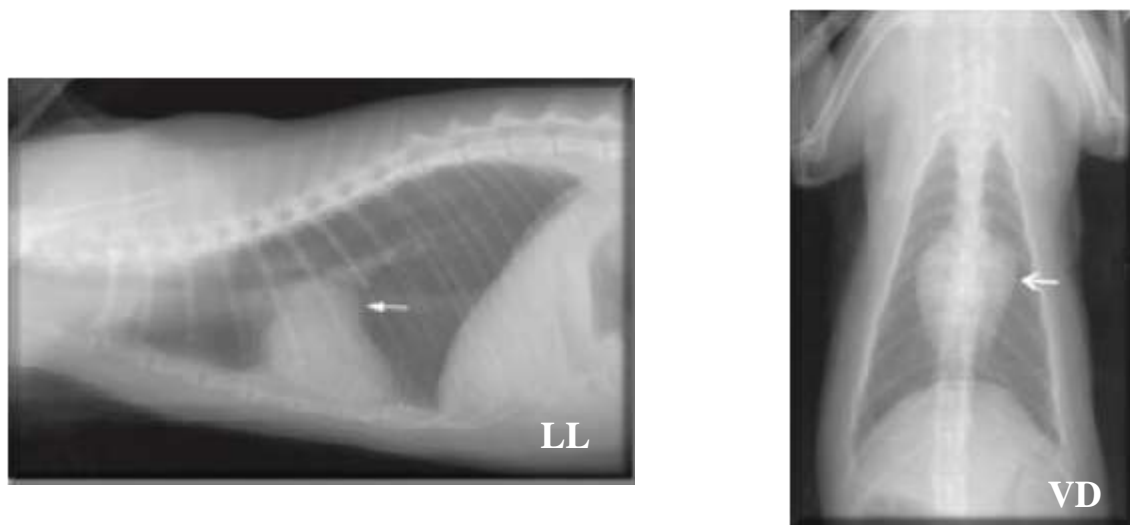


Figura 3 – Radiografia torácica de gato com CMH sem ICC. Visível a dilatação do AE nas projecções latero-lateral (LL) e dorso-ventral (DV). Adaptado de Côte *et al.* (2011).

II.VI.III. Eletrocardiografia

A eletrocardiografia apresenta uma baixa sensibilidade no diagnóstico de CMH, mas é considerado o teste de diagnóstico de eleição para a avaliação de alterações de ritmo e de condução. A deteção de arritmias por ECG em gatos com CMH é relativamente frequente. Num estudo realizado por Payne *et al.* (2013), que envolveu 244 gatos com CMH, 31,1% (76/244) apresentaram arritmia detetada através do ECG.

O ECG normal é composto por onda P, complexo QRS e onda T. A onda P corresponde à ativação do músculo dos átrios, o complexo QRS indica ativação do músculo dos ventrículos e por último a onda T que corresponde à repolarização do músculo dos ventrículos (Ware, 2009).

O ECG é considerado um método pouco sensível na deteção de dilatação das câmaras cardíacas e hipertrofia ventricular. Num estudo conduzido por Ferasin *et al.* (2003) apenas 25% dos gatos com CMH apresentavam alterações no ECG compatíveis com espessamento do VE, nomeadamente, amplitude do complexo QRS superior a 0,9 mV.

As principais alterações electrocardiográficas presentes nos gatos com cardiomiopatias estão relacionadas com alterações morfológicas, arritmias e alterações na condução eléctrica (Ferasin *et al.*, 2009b). O bloqueio do ramo esquerdo é um achado que está

particularmente associado à CMH e pode ser detectado nos pacientes assintomáticos assim como nos sintomáticos (Fuentes *et al.*, 2002; Caro *et al.*, 2008).

O padrão de aumento do AE é uma das alterações no ECG mais comuns na CMH e é caracterizada por um aumento da largura da onda P (Macdonald *et al.*, 2009). Segundo Schober *et al.*, (2007) o aumento na duração da onda P ($> 0,04s$) é pouco sensível (0-30%) no diagnóstico de dilatação do AE, no entanto é muito específico (90-100%), e, quando ocorre, é muito provável que haja dilatação do AE. O aumento do VE, quer por dilatação ou por hipertrofia é evidenciado electrocardiograficamente através de alterações no complexo QRS (Macdonald *et al.*, 2009), nomeadamente com a altura das ondas R aumentada e os complexos QRS prolongados (Caro *et al.*, 2008). Este padrão de aumento do VE está presente em cerca de 12% a 25% dos casos de CMH (Macdonald *et al.*, 2009).

A deteção de complexos atriais prematuros, taquicardia supraventricular e fibrilhação atrial pode ocorrer em gatos com CMH associada a dilatação marcada do AE.

A presença de taquiarritmias conduz ao agravamento da função diastólica, podendo limitar o enchimento ventricular diastólico, quando as frequências cardíacas ultrapassam os 240 a 280 bpm, e conduzir ao desenvolvimento de ICC em gatos com CMH anteriormente compensada. A deteção de bradiarritmias é rara, ocorrendo associadas a isquémia, fibrose ou enfarte do miocárdio (Côté *et al.*, 2011).

Os complexos ventriculares prematuros, seguidos por taquicardia ventricular, são a alteração de ritmo mais frequente em gatos com CMH (Fox *et al.*, 1999; Ferasin *et al.*, 2003), parecendo ocorrer com maior frequência em gatos com TEA concomitante.

O bloqueio do ramo esquerdo (LAFB), não parece ser clinicamente relevante, contudo a sua deteção aumenta a suspeita da presença de cardiomiopatia (Côté *et al.*, 2011a).

O bloqueio atrioventricular de 1º, 2º ou 3º grau raramente está associado a CMH (Kaneshige *et al.*, 2006). Côté *et al.* (2011) colocaram a hipótese de forças mecânicas anormais associadas à CMH e a obstrução do fluxo de saída do VE associado a SAM como amplificadoras das alterações fibróticas do sistema de condução atrioventricular normais associadas à idade.

II.VI.IV. Ecocardiografia

A ecocardiografia é a ferramenta de eleição no diagnóstico das cardiomiopatias em gatos, uma vez que permite um estudo preciso e não invasivo da anatomia e função cardíacas (Ferasin *et al.*, 2009b). Geralmente, é um método bem tolerado pelos gatos, contudo, no caso

de um animal muito agitado ou com taquicardia induzida por stress pode e deve-se recorrer à sedação (Ferasin *et al.*, 2009b).

A ecocardiografia permite avaliar o padrão e extensão de hipertrofia na PLVE e no SIV. É capaz de com alguma precisão a hipertrofia, o aumento AE, a origem do sopro, a função sistólica e diastólica, e verifica a existência de contraste ecográfico espontâneo ou trombos intracardíacos (Ware *et al.*, 2006; Côté *et al.*, 2011).

Um diagnóstico mais precoce de CMH pode ser obtido através da utilização do Doppler Tecidual, que é uma ferramenta com maior sensibilidade comparativamente à ecocardiografia tradicional na deteção de alterações regionais do miocárdio. O Doppler Tecidual permite revelar alterações da função diastólica ou sistólica do miocárdio antes da hipertrofia ser detetável pela ecocardiografia tradicional (Chetboul *et al.*, 2006; Chetboul *et al.*, 2009; De Madron *et al.*, 2015b).

O diagnóstico de CMH na ecocardiografia, tanto em modo M como 2D, deve ser feito baseado na medição da espessura da PLVE ou do SIV, no local ou locais de maior hipertrofia e no final da diástole (MacDonald *et al.*, 2008b).

O padrão ecográfico em pacientes com CMH é bastante heterogéneo quanto à gravidade da hipertrofia e da hiperecogenicidade miocárdica, e também quanto à localização da hipertrofia (Glaus *et al.*, 2010). A hipertrofia da parede ventricular pode ser generalizada ou regional, podendo ser distinguidas as formas simétricas (afecta de forma homogénea o VE) e assimétricas (afecta selectivamente os músculos papilares, a parede posterior do VE, a parede do SIV ou partes dele de hipertrofia (Glaus *et al.*, 2010).

Para uma avaliação das estruturas cardíacas em movimento, deve ser utilizada a ecocardiografia em modo M. Este método unidimensional permite a determinação da espessura do miocárdio e do diâmetro das câmaras cardíacas, em todas as fases do ciclo cardíaco (Reef *et al.*, 2007; Ferasin *et al.*, 2009).

II.VI.IV.I. Avaliação do VE

A definição de hipertrofia do VE prende-se com o aumento da espessura da parede ventricular livre ou do septo interventricular durante a diástole (≥ 6 mm) podendo relacionar-se com o aumento da fracção de encurtamento (FS) do VE (Ferasin *et al.*, 2009b).

Considera-se indicativo de CMH, quando existe uma hipertrofia de 6 mm ou mais da PLVE ou do SIV, medido no final da diástole (Bonagura *et al.*, 2000; Fox *et al.*, 2003; Côté *et al.*, 2011).

Segundo Côté *et al.* (2011), pode classificar-se a hipertrofia ventricular da seguinte forma: ligeira de 6-6,5 mm, moderada de 6,6-7,5 mm e severa quando apresenta valores superiores a 7,5 mm.

A medição da espessura do SIV e da parede livre do VE deve ser realizada recorrendo à ecocardiografia 2D, em corte paraesternal direito de eixo curto, ao nível dos músculos papilares (MacDonald *et al.*, 2010; Côté *et al.*, 2011f). Esta medição realiza-se no final da diástole ventricular, utilizando a primeira imagem, durante ou após o encerramento da válvula mitral, correspondendo à imagem de maior diâmetro interno do ventrículo esquerdo (Boon *et al.*, 2011) ou, no caso de acompanhar o exame com o ECG, a medição deve ser realizada no pico do complexo QRS (Côté *et al.*, 2011a). A medição da espessura da parede livre do VE deve ser feita desde a superfície do endocárdio até à superfície do saco pericárdico, enquanto que o SIV deve ser medido desde a superfície septal direita até à esquerda (Boon, 2011a).



Figura 4 – Vista paraesternal direita com imagem em eixo curto, no fim da diástole, de um gato saudável (Imagem gentilmente cedida pelo Dr Rui Máximo)

Geralmente, a hipertrofia concêntrica do VE apresenta-se como um espessamento difuso, simétrico ou assimétrico, contudo pode apenas afetar segmentos contíguos ou não contíguos do SIV ou parede livre do VE (Ferasin *et al.*, 2009b; Ware *et al.*, 2014a). Foram igualmente descritas, formas mais focais de CMH, em que a base do septo, o ápice, áreas médio-ventriculares ou os músculos papilares estão regionalmente hipertrofiados (Boon *et al.*, 2011a).

Num estudo retrospectivo, realizado por Trehieu-Sechi *et al.*, (2012), com o intuito de comparar características clínicas e ecocardiográficas de CMH entre gatos domésticos de pêlo curto, de raça Persa, Sphynx, Maine Coon e Chartreux e onde verificou uma variabilidade fenotípica marcada, dependente da raça.

Neste mesmo estudo foi identificada uma diferença significativa entre raças, onde os gatos da raça Persa (43,9%) e Chartreux (42,9%) apresentaram hipertrofia focal da base do SIV, enquanto que os gatos de raça Maine Coon (46,4%) e domésticos de pêlo curto (33,4%) apresentaram essencialmente hipertrofia difusa simétrica. No caso dos gatos de raça Sphynx não existiu nenhum padrão morfológico predominante (Trehieu-Sechi *et al.*, 2012).

Para além de hipertrofia do ventrículo esquerdo, alguns gatos apresentam também hipertrofia concêntrica do ventrículo direito, o que pode estar relacionado com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar secundária à disfunção diastólica ou regurgitação mitral (Boon *et al.*, 2011a; Finocchiaro *et al.*, 2014).

A ecocardiografia em modo-M ao nível das cordas tendíneas permite obter medições de espessura do SIV, da parede livre e do diâmetro ventricular durante diferentes períodos do ciclo cardíaco, contudo apresenta várias limitações como: a maior possibilidade de erros por angulação inapropriada do feixe de ultra-sons, a dificuldade em localizar regiões discretas de hipertrofia ou a possível inclusão de falsos tendões ou os músculos papilares nas medições (Fuentes *et al.*, 2008; MacDonald *et al.*, 2010; Wagner *et al.*, 2010). De forma a colmatar estas limitações, o modo-M deverá ser guiado pelo modo 2-D, sabendo que neste caso a precisão temporal dos eventos cardíacos é menor, podendo aumentar o risco de realizar medições em tempos diferentes do final da diástole (Wagner *et al.*, 2010).

O diagnóstico de CMH pode ser questionável caso a hipertrofia seja moderada ou focal, ou o animal esteja desidratado ou taquicárdico, uma vez que neste caso a espessura do SIV e da parede livre do VE podem estar falsamente aumentados (pseudohipertrofia) (Campbell *et al.*, 2007; De Madron *et al.*, 2015d; Ware *et al.*, 2011).

A visualização de regiões de hiperecogenicidade na região subendocárdica e nos músculos papilares é um possível indicador de isquemia crônica do miocárdio e consequentemente fibrose local (Ware *et al.*, 2011).

De todos os métodos propostos para a medição do VE, o que permite obter resultados mais fidedignos é o baseado no método de Simpson modificado (Figura 5), uma vez que permite a medição de áreas irregulares. Este método envolve a delineação do bordo endocárdico do VE, que é posteriormente dividido, do *annulus* mitral ao ápex. Idealmente, a medição deve ser realizada em duas vistas: a apical esquerda de 4 câmaras e de 2 câmaras (Côté *et al.*, 2011; Boon *et al.*, 2011; De Madron *et al.*, 2015b).

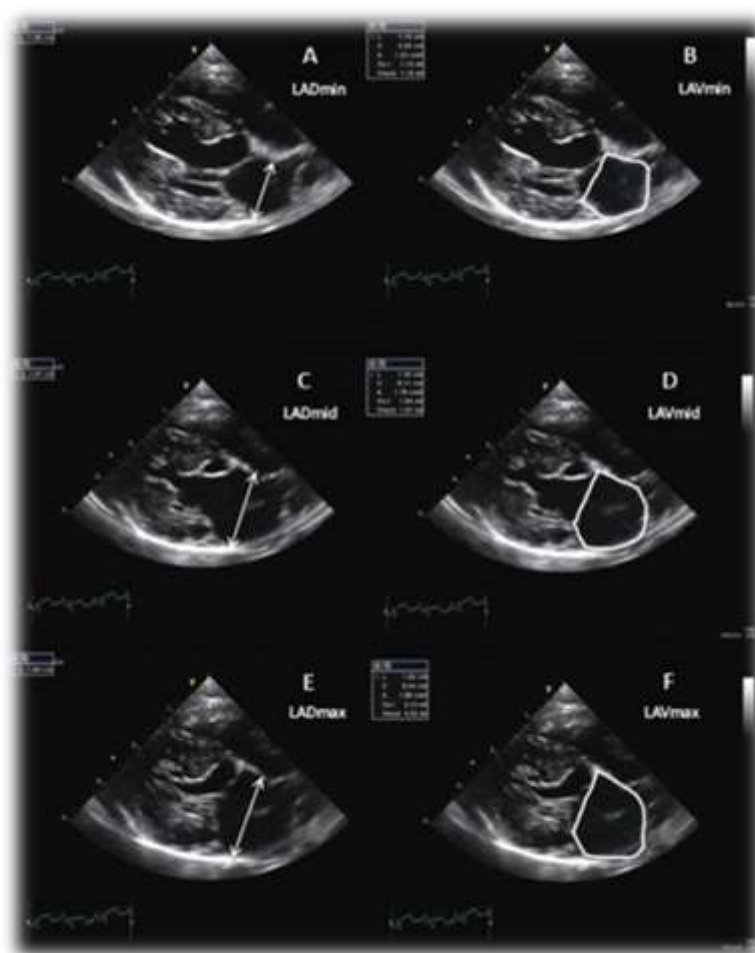


Figura 5 – Aplicação do Método Simpson na medição do AE, a partir de corte paraesternal direito, eixo longo (Imagem adaptada de Linney *et al.*, 2014).

As principais limitações deste método no cálculo ecocardiográfico da massa do VE são: a dificuldade na visualização do ápex cardíaco e o delineamento da superfície do epicárdio (Côté *et al.*, 2011).

Num estudo, conduzido por Adin *et al.*, (2007), onde se pretendia comparar as medições dos músculos papilares em gatos normais comparativamente aos gatos com hipertrofia concêntrica do VE, verificou-se que o tamanho dos músculos papilares em gatos com hipertrofia do VE era 120-155% superior ao normal. A determinação do tamanho dos músculos papilares pode ser útil na detecção precoce de CMH. Sabe-se que a hipertrofia dos músculos papilares é muitas vezes a primeira ou única alteração presente em gatos com CMH inicial, sendo que sofre desenvolvimento para hipertrofia concêntrica ventricular 6-12 meses depois (Adin *et al.*, 2007).

II.VI.IV.II. Identificação do Movimento Anterior da Válvula Mitral

A identificação do SAM é feita utilizando a ecocardiografia 2D em conjunto com Doppler a cores na projeção para-esternal direita, no eixo longo, onde se visualiza o TSVE e o fluxo sanguíneo turbulento (MacDonald, 2008b; Ferasin *et al.*, 2009b; Côté *et al.*, 2011). Através do modo M é possível visualizar o movimento anormal do folheto da VM em direção ao septo interventricular no meio da sístole. (Ferasin *et al.*, 2009b)

O movimento anterior da válvula mitral leva à obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE, durante a sístole, o que pode causar gradientes de pressão significativos entre a aorta e o VE. O SAM é o resultado da associação de fatores hemodinâmicos, mecânicos e geométricos, tais como o alongamento dos folhetos valvulares, o deslocamento anterior dos músculos papilares, a alteração do ângulo entre o SIV e o eixo aórtico (De Madron, 2015b).

O contacto entre o folheto valvular e o SIV, pode ter como consequência a formação de uma placa fibrótica na sua porção basilar visível como uma região hiperecogénica à ecocardiografia (Côté *et al.*, 2011).

A displasia da válvula mitral é um diagnóstico diferencial a ter em conta na regurgitação mitral associada a SAM. Em gatos com SAM, a estrutura da válvula mitral é normal, enquanto que na displasia da válvula mitral os folhetos encontram-se geralmente espessados, e as cordas tendíneas mais espessadas e mais curtas (Côté *et al.*, 2011e).

A obstrução do fluxo de saída do VE é quantificada através do gradiente de pressão ao longo do estreitamento. É importante despistar estenose aórtica, tanto subvalvular, valvular ou supravalvular, observando uma banda ecogénica (Côté *et al.* 2011e)

O grau de obstrução varia consoante o gradiente de pressão observado entre o VE e a aorta numa escala de: ligeiro (< 50 mmHg), moderado (50-80 mmHg) e severo (> 80 mmHg). Esta escala pode ser aplicada tanto à hipertrofia ventricular como à estenose aórtica (Côté *et al.* 2011e).

Os valores de gradiente de pressão são obtidos através da equação modificada de *Bernouilli* em que o gradiente de Pressão = $4 \times \text{Velocidade}^2$.

Esta medida é geralmente obtida recorrendo ao Doppler espectral contínuo, através da vista apical esquerda de 5 câmaras, alinhando o cursor com o fluxo ejetado em direção ao trato de saída do VE (Figura 6) (Côté *et al.* 2011e).



Figura 6 – Imagem demonstrativa de SAM num paciente com CMH (imagem gentilmente cedida pelo Dr. Rui Máximo)

O perfil normal do fluxo transaórtico é assimétrico, possui um tempo de aceleração curto, e com picos de velocidade inferiores a 1,4 m/s. Em gatos saudáveis excitados ou stressados as velocidades de fluxo podem chegar até 2 m/s (Côté *et al.*, 2011).

O pico de velocidade máxima deve ser atingido no primeiro terço da sístole, estando relacionado com o aumento da velocidade de fluxo que ocorre em simultâneo com o estreitamento do trato de saída do VE (Boon *et al.*, 2011).

A obstrução do fluxo de saída do VE é dinâmica podendo estar exacerbada com a taquicardia e aumento da contratilidade, diminuída com o efeito de agente inotrópicos e cronotrópicos negativos ou até mesmo ausente em repouso (Côté *et al.*, 2011; De Madron, 2015b). Tendo em conta estes factores pode submeter o gato a algum *stress* de forma a permitir a medição da velocidade máxima do fluxo aórtico e aumentar a gravidade do SAM (Côté *et al.*, 2011).

O aumento da turbulência do fluxo de sangue do VE para a aorta pode estar influenciado com a diminuição do ângulo septo-aórtico, e é responsável por alterações de remodelação do trato de saída do VE e ao aumento da pressão no interior da câmara ventricular (Kwon *et al.*, 2009). Apesar desta relação ainda não ter sido demonstrada em gatos com CMH, Schober *et al.* (2010) relatou a ausência de diferenças entre os valores do ângulo septo-aórtico medidos em animais com CMH obstrutiva e CMH não-obstrutiva.

MacDonald (2008b) defende que a ecocardiografia com Doppler pulsado e com Doppler contínuo, deve ser realizada no plano apical esquerdo de forma a obter a imagem das

5 câmaras, e permitindo assim a medição da velocidade do fluxo aórtico e a determinação da severidade do SAM.

Aquando da realização de ecocardiografia com Doppler contínuo deve suspeitar-se de SAM quando existe uma aceleração abrupta da onda no meio da sístole, originando um fluxo em forma de cimitarra característico de SAM (Ferasin 2009b; Côté *et al.*, 2011).

II.VI.IV.III. Avaliação do Átrio Esquerdo

A avaliação do diâmetro do AE é um dos parâmetros mais importantes do exame ecocardiográfico em gatos com CMH. (Côté *et al.*, 2011)

Este parâmetro é um marcador da integridade da função diastólica do VE e de prognóstico, visto que a dilatação do AE resulta da disfunção diastólica e reflecte o aumento da pressão de enchimento do VE e consequentemente o risco de desenvolvimento de ICC e TEA. (Côté *et al.*, 2011)

A dilatação do AE pode ser consequência do aumento da pressão diastólica do AE ou da existência de regurgitação mitral secundária a SAM da válvula mitral, resultado da disfunção sistólica do VE (Côté *et al.*, 2011; Boon *et al.*, 2011).

Existem ainda fatores como alterações fibróticas ou miopatia atrial que podem igualmente afetar a função do AE e consequentemente causar a dilatação do AE (Côté *et al.*, 2011).

O diâmetro do AE pode ser avaliado por ecocardiografia 2D, através da vista paraesternal direita em eixo longo de 4 câmaras ou em eixo curto ao nível da válvula aórtica.

Destes cortes obtém-se o rácio do diâmetro do AE e aorta a partir do eixo curto, e o diâmetro do AE isoladamente no eixo curto e longo (Schober *et al.*, 2007; Abbott *et al.*, 2006; Payne *et al.*, 2013).

O diâmetro máximo do AE (LAD), é geralmente medido através da vista paraesternal direita em eixo longo de quatro câmaras, no final da sístole, correspondendo à última imagem antes da abertura da válvula mitral (Bonagura *et al.*, 2015). A medição é feita paralela ao *annulus* mitral a partir do limite interno do átrio, entre a região média do septo interatrial e a parede lateral (Schober *et al.*, 2007; De Madron *et al.*, 2015d).

O limite superior normal do diâmetro do AE em gatos adultos foi definido entre 15,7 mm (Schober *et al.*, 2007) e 16,5 mm (Smith & Dukes-McEwan, 2012). Ajustamentos devem ser feitos quando se tratam de raças de maior porte, para as quais o limite superior pode

chegar aos 17,0 ou 18,0 mm (Bonagura *et al.*, 2015). Como diretriz clínica, valores de diâmetro do AE em eixo-longo entre 16,0 mm e 19,9 mm estão associados a dilatação ligeira do AE. Segundo Smith *et al.*, (2012) diâmetros do AE superiores a 16,5 mm são indicadores do desenvolvimento de ICC com sensibilidade e especificidade de 87%. Valores de diâmetro do AE entre 20-24 mm estão associados a dilatação moderada e representam um risco aumentado de desenvolvimento de trombose atrial ou TEA. Diâmetros do AE superiores a 24,0 mm representam um estado de dilatação do AE grave (Bonagura *et al.*, 2015; Cotê *et al.*, 2011).

Contudo, a medição linear num só plano pode não providenciar uma avaliação correta da câmara do AE, uma vez que a dilatação atrial durante a sístole ventricular pode não ocorrer de forma uniforme em todas as direções (Khoo *et al.*, 2011). Estudos realizados em medicina humana sugerem que a medição do volume do AE (LAV) seja preferível na avaliação do tamanho do AE (Russo *et al.*, 2010). A medição do volume do AE pode ser realizada recorrendo ao método de Simpson modificado, a partir da vista apical esquerda de 2 ou 4 câmaras ou a partir da vista paraesternal direita em eixo longo de 4 câmaras (Russo *et al.*, 2010; Linney *et al.*, 2014). Este método envolve a delineação do bordo endocárdico do AE, encerrando ao nível do *annulus* mitral (Linney *et al.*, 2014).

O LAV e LAD podem ser medidos em três pontos temporais: no pico da contração atrial, correspondendo à última imagem antes do encerramento da válvula mitral e ao diâmetro ou volume mínimo assumido pelo átrio (LADmin ou LAVmin); antes da onda P no ECG, correspondente ao tempo médio (LADmid ou LAVmid); ou, no final da sístole ventricular, correspondendo à última imagem antes da abertura da válvula mitral e ao diâmetro ou volume máximo assumido pelo átrio (LADmáx ou LAVmáx) (Linney *et al.*, 2014).

O rácio LA:Ao é obtido dividindo o valor do AE pelo valor da aorta (Bonagura *et al.*, 2015). A medição de LA:AO pode ser realizada por ecocardiografia 2D ou em modo M, tendo em consciência que há maior probabilidade de as medidas obtidas por ecocardiografia 2D serem maiores do que as obtidas através do modo-M (Abbott *et al.*, 2006).

O modo-M também pode ser utilizado para calcular o rácio LA:Ao. Contudo, esta opção tem caído em desuso devido às suas limitações, nomeadamente, a possibilidade de intersetar a aurícula esquerda em vez do corpo do átrio, subestimando o tamanho do AE. Outras limitações incluem a possibilidade de sobrestimar o tamanho do AE ao incluir na medição a veia pulmonar (Cotê *et al.*, 2011).

Idealmente, a medição é realizada em eixo curto paraesternal direito ao nível das cúspides, no início da diástole ventricular, na primeira imagem em que a válvula aórtica surge fechada. O diâmetro da raiz da aorta é medido traçando uma linha a partir do ponto médio do seio aórtico direito e prolongando a mesma até à comissura formada pela cúspide não-coronária e coronária esquerda da válvula aórtica. Este último ponto serve de guia para traçar uma segunda linha diagonal que atravessa o AE, de modo a obter a dimensão interna do AE (Côté *et al.*, 2011).

Quando a relação LA/Ao está acima de 1.5 é considerada a existência de dilatação atrial ($AE/Ao \geq 1.5$) (Macdonald *et al.*, 2008).

A avaliação do grau de dilatação do AE é geralmente subjectiva. Apesar de não terem sido formalizados intervalos de valores de rácio LA:Ao associados a diferentes graus de dilatação do AE, Côté *et al.* (2011) sugerem intervalos de 1,51 a 1,79 como dilatação ligeira, 1,80 a 1,99 dilatação moderada e $\geq 2,00$ dilatação grave do AE.

A medição do rácio entre o diâmetro do AE e a aorta é realizada para eliminar a influência do volume corporal no AE, sendo especialmente relevante em casos em que o volume corporal é altamente variável, como em cães de diferentes raças (Côté *et al.*, 2011). Alguns cardiologistas escolhem só o método de medição do diâmetro do AE no eixo longo, uma vez que não existe uma elevada variabilidade entre as várias raças felinas (Côté *et al.*, 2011).

Côté *et al.* (2011) mencionam que na aurícula esquerda a velocidade do fluxo sanguíneo é menor do que em todo o AE, favorecendo a formação de trombos. Isto é coerente com um dos factores do triângulo de Virchow, visto favorecer a estase sanguínea.

Foi identificado através da ecocardiografia com Doppler, a diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo no AE, especialmente na aurícula esquerda, em gatos com dilatação do AE devido a CMH (Tablin *et al.*, 2014).

A ausência de diferenças do rácio LA:Ao, do LAD e do LAV entre gatos saudáveis e gatos com CMH assintomáticos aponta para que estas medidas não sejam suficientemente sensíveis de modo a detetar alterações no tamanho do AE em indivíduos assintomáticos ou que não existem diferenças biológicas da dimensão do AE entre os animais saudáveis e os assintomáticos (Linney *et al.*, 2014)

A função do AE é avaliada de acordo com as variações de diâmetro e de volume podendo ser classificada em passiva, ativa ou completa.

Segundo Linney *et al.*, (2014) a fração de encurtamento (LA-FS%) corresponde a alterações no diâmetro do AE enquanto que a fração de ejeção corresponde a alterações no volume do AE.

As frações de encurtamento do AE passiva, ativa e completa são definidas pela alteração percentual do diâmetro do átrio durante a fase de esvaziamento passivo do AE, durante a sístole atrial e durante a diástole ventricular, respetivamente (Linney *et al.*, 2014)

A fração de ejeção do AE passiva, representa a alteração do volume do AE entre o final da sístole ventricular e o início da sístole atrial. A fração de ejeção ativa é representada pela alteração do volume do AE durante a sístole atrial (Linney *et al.*, 2014)

Por sua vez, a fração de ejeção completa corresponde à percentagem de volume sanguíneo esvaziado pelo átrio durante a diástole ventricular (Mattioli *et al.*, 2000).

Tal como aconteceu com as dimensões do átrio esquerdo, Linney *et al.* (2014) compararam o LA-FS% e LA-FE% entre gatos saudáveis, com CMH assintomáticos e com CMH e ICC.

No que diz respeito a LA-FS%, os gatos com CMH apresentaram valores significativamente menores quando comparados com os gatos saudáveis, não apresentando diferenças significativas entre gatos com CMH assintomáticos e com ICC. (Linney *et al.*, 2014).

Já os valores de LA-FE%, apresentaram-se diminuídos nos gatos com CMH comparativamente aos gatos saudáveis, mas superiores quando comparado com os gatos com ICC. Neste parâmetro não existiram diferenças significativas entre gatos saudáveis e com CMH assintomáticos, sugerindo que em animais assintomáticos, a função atrial está apenas ligeiramente afetada (Linney *et al.*, 2014).

Deve ser ainda tido em conta que segundo um estudo de Johns *et al.*, (2012), gatos com derrame pleural apresentam uma LA-FE% menor do que gatos com edema pulmonar, sugerindo que a função atrial sistólica está mais deteriorada em gatos com derrame pleural do que em gatos com edema pulmonar.

Segundo MacDonald *et al.*, (2008b) é importante a avaliação de contraste ecocardiográfico espontâneo no AE devido à agregação eritrocitária ou formação de trombos.

É possível identificar a presença de um trombo no lúmen do AE através do modo 2D, com a observação de uma estrutura ecodensa (Ferasin *et al.*, 2009b). A observação do ecocontraste espontâneo (“Smoke”) na cavidade atrial esquerda é indicativa da agregação de eritrócitos e da alteração no fluxo sanguíneo, o que pode ser considerado como um potencial

marcador da formação de um trombo atrial e da ocorrência de tromboembolismo arterial (Ferasin *et al.*, 2009b).

Considera-se que um diâmetro máximo do AE superior a 20 mm está associado a um maior risco de desenvolvimento de TEA, e que velocidades de fluxo na aurícula esquerda inferiores a 0,20 m/s estão associadas a um aumento do risco de existência de ecocontraste espontâneo (Côté *et al.*, 2011; Schober *et al.*, 2006).

A formação de trombos parece ocorrer preferencialmente na aurícula esquerda em gatos, facto esse que pode ser explicado pela sua anatomia característica em fundo de saco multilobado, com presença de trabéculas e estreitamento no ápex (Schober *et al.*, 2005; Schober *et al.*, 2006).

A disfunção intrínseca e o aumento da pós- carga da aurícula esquerda por diminuição da complacência do AE são responsáveis pela redução da velocidade de esvaziamento (Schober *et al.*, 2006). Velocidades de fluxo baixas refletem a função contrátil reduzida e estão associadas a estase sanguínea, sendo indicadoras do risco aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo (Hoit *et al.*, 2014). É, portanto, expectável que gatos com CMH apresentem velocidades de fluxo da aurícula esquerda mais baixos do que os gatos saudáveis (Schober *et al.*, 2006).

II.VI.IV.IV. Avaliação da função Diastólica

A diástole ventricular inicia-se com o encerramento da válvula aórtica e compreende 4 fases: relaxamento isovolumétrico, enchimento rápido, diástase e contração atrial (De Madron *et al.*, 2015a).

A ecocardiografia com Doppler pulsátil pode ser realizada para examinar a função diastólica, observando o padrão de fluxo da válvula mitral, o fluxo das veias pulmonares e o tempo de relaxamento isovolumétrico (MacDonald, 2008b; Ferasin, 2009b).

O Doppler pulsátil, avalia o fluxo transmitral através da vista apical esquerda de 2 ou 4 câmaras, ao nível das extremidades dos folhetos mitrais (Boon, 2011a).

O perfil normal do fluxo transmitral é caracterizado por uma onda E, correspondente ao enchimento diastólico passivo, e por uma onda A, correspondente ao enchimento ativo relacionado com a contração atrial (Côté *et al.*, 2011e). O rácio entre as velocidades máximas das ondas E e A é um indicador importante da função diastólica e deve ser superior a 1 (De Madron *et al.*, 2015a).

Na CMH observa-se a diminuição da amplitude da onda E e um aumento da amplitude da onda A ($E:A < 1$), correspondendo ao aumento compensatório da contribuição do AE no enchimento ventricular, no final da diástole (Ferasin *et al.*, 2009b).

A grande utilidade do Doppler pulsátil está em identificar um padrão de disfunção diastólica progressiva em animais com doença cardíaca. A sua limitação prende-se com a existência de uma frequência cardíaca superior a 160 bpm, que faz com que ocorra a união da onda E e A e dificulta a caracterização dos padrões de fluxo sanguíneo, pois torna impossível a medição individualizada do pico E e A, além de mimetizarem ou acentuarem um padrão de relaxamento alterado (Ferasin, 2009b).

O relaxamento ventricular em condições fisiológicas é um processo ativo que se inicia antes da ejeção sistólica estar completa, terminando com a abertura da válvula mitral, ou seja, é o intervalo de tempo entre o final da ejeção aórtica e o início do enchimento ventricular (Schober *et al.*, 2002; De Madron *et al.*, 2015a). A medição do tempo de relaxamento isovolumétrico (IVRT) (Figura 7) é possível através do registo simultâneo por Doppler espectral do fluxo transmitral e aórtico. Para obter esse registo é necessário conseguir colocar o feixe de modo a incluir o trato de saída do VE e a válvula mitral (De Madron *et al.*, 2015a).

O perfil do fluxo diastólico é dependente da frequência cardíaca. A frequência cardíaca tem uma influência significativa no enchimento diastólico, uma vez que o aumento da frequência resulta na redução da fase de enchimento rápido e da duração da fase de relaxamento isovolumétrico (Schober *et al.*, 2002).

Em gatos com CMH, a disfunção diastólica do VE é o resultado do relaxamento incompleto do miocárdio, da restrição ao enchimento ventricular e do aumento da pressão de enchimento do VE (Boon, 2011a). O aumento da componente diastólica associada à contração atrial traduz-se num aumento da onda A e numa redução do rácio E:A, para valores inferiores a 1 (De Madron, 2015a). O tempo de desaceleração da onda E surge aumentado, refletindo a alteração do enchimento ventricular associado ao relaxamento tardio (Figura 8) (Boon *et al.*, 2011b).

A redução da velocidade máxima da onda E indica que as pressões de enchimento ventricular não estão aumentadas, sendo considerado um indicador de prognóstico favorável (Bonagura *et al.*, 2015).

As alterações da função diastólica tornam-se menos evidentes com o aumento das pressões médias das veias pulmonares e do AE (Bonagura *et al.*, 2015).

Recentemente, surgiu uma nova técnica ecográfica, a Imagem por Doppler Tecidual (TDI- Tissue Doppler Imaging) (Sampedrano *et al.*, 2009). A TDI é uma técnica não invasiva e sensível que permite a quantificação global ou regional da funcionalidade do miocárdio a partir da avaliação dos movimentos miocárdicos (em vez do fluxo sanguíneo, como no Doppler espectral), sendo bastante útil na compreensão da fisiopatologia da doença cardíaca (Chetboul *et al.*, 2010b; Cotê *et al.*, 2011).

É um método de avaliação da função diastólica mais sensível por ser menos influenciado pela pré-carga e, por isso, por alterações do estado de hidratação, frequência cardíaca e outras variáveis, comparativamente à medição tradicional por Doppler pulsátil do fluxo transmitral.

Apesar de não ser considerado um método essencial para o diagnóstico de CMH, o TDI permite revelar alterações da função diastólica ou sistólica antes da hipertrofia ser detetável pela ecocardiografia tradicional, o que pode ser importante na monitorização de raças predispostas assim como na detecção precoce da patologia (Chetboul & Biourge, 2009).

Koffas *et al.*, (2006) determinaram valores de E' superiores a 7,2 cm/s como capazes de discriminar gatos saudáveis de gatos com CMH, com uma sensibilidade de 92% e especificidade de 87%. Com a redução da complacência ventricular a amplitude onda E' e da onda A' tende a decrescer, mantendo-se $E' < A'$.

As alterações detetadas ao nível do septo e parede livre do VE associadas a CMH são mais pronunciadas nos movimentos longitudinais comparativamente aos movimentos radiais. Estas alterações incluem um decréscimo da velocidade E' e aumento da velocidade A' , com redução do rácio E'/A' e aumento do IVRT (De Madron., 2015b).

No coração normal a parede livre apresenta velocidades inferiores ao SIV (Chetboul *et al.*, 2006a). Koffas *et al.* (2006) identificaram a perda desta heterogeneidade e assíncronia fisiológica em gatos com CMH. Esta perda foi detetada através da ausência de diferenças significativas entre as velocidades do SIV e da parede livre do VE e entre os eixos radial e longitudinal da parede livre do VE. Os autores sugerem que a perda de heterogeneidade contribui para a deterioração da função diastólica miocárdica com potenciais efeitos hemodinâmicos negativos (Koffas *et al.*, 2006).

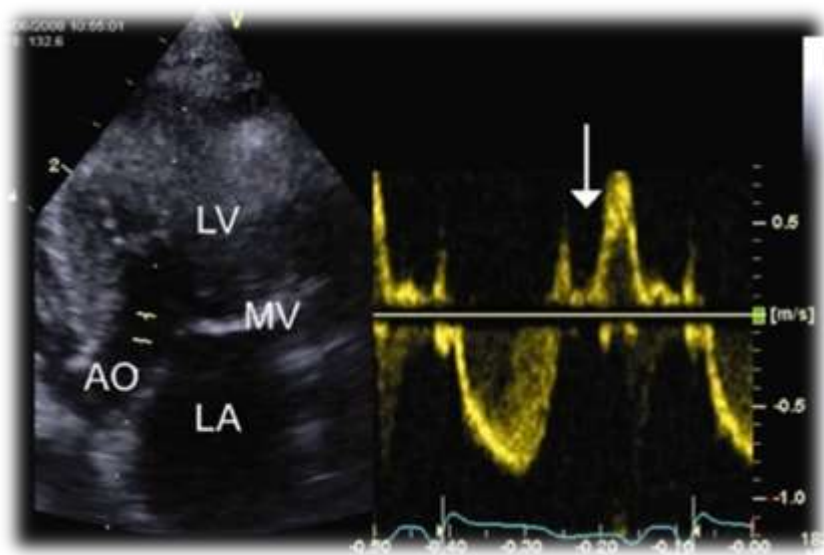


Figura 7 – O tempo de relaxamento isovolumétrico (IVRT) representado pela seta, é obtido através de Doppler Pulsátil sobre o trato de saída do VE perto da válvula mitral. (Imagem retirada de: Boon, June A. “Veterinary Echocardiography”)

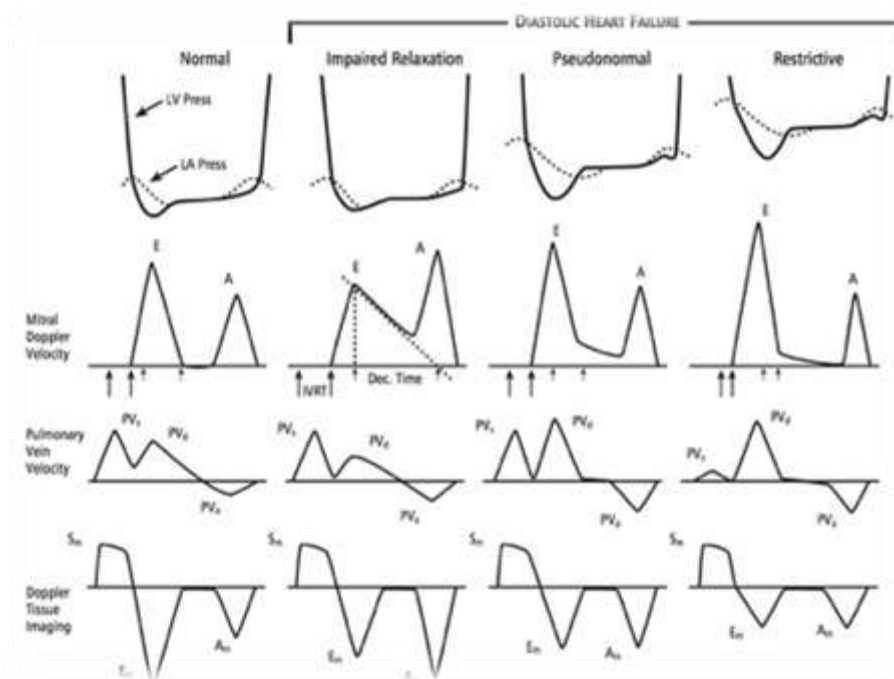


Figura 8 – Representação da forma de avaliação da disfunção diastólica, a partir das ondas E e A (imagem retirada de Cotê *et al.*,2011)

II.VI.IV.V. Avaliação da Função Sistólica

A função sistólica é essencialmente avaliada pelos valores de fração de encurtamento (FS%) e a fração de ejeção (FE%) (Côté *et al.*, 2011e). A fração de encurtamento (FS%) é definida pela alteração percentual do diâmetro radial do VE entre as fases de diástole e sístole, e é maioritariamente calculada em modo-M, podendo ser igualmente determinada a partir de imagens 2-D paradas (Boon *et al.*, 2011).

Os valores normais de FS% em gatos variam entre 35 e 45%, e podem sofrer aumentos com o aumento da contratilidade e da pré-carga e com a diminuição da pós-carga (Côté *et al.*, 2011e).

A fração de ejeção (FE%) corresponde à percentagem de volume sanguíneo ejetada pelo VE durante a sístole, sendo definida pela alteração do volume do VE entre a diástole e a sístole (Boon *et al.*, 2011).

O volume ventricular é geralmente obtido através do método de Simpson modificado, a partir da vista apical esquerda de 4 câmaras ou de 2 câmaras. A FE% permite obter um estudo mais completo da performance sistólica do VE ao compreender as alterações do diâmetro (Boon *et al.*, 2011).

Gatos com CMH geralmente apresentam FS% e FE% normais a aumentadas, traduzindo-se numa função sistólica normal a aumentada. Este aumento não é obrigatoriamente sinónimo de aumento da contratilidade intrínseca, podendo ser apenas secundário a alterações no enchimento ventricular. Apenas em casos raros, associados a um estágio terminal de CMH, se observa redução destes indicadores de função sistólica (Boon *et al.*, 2011a).

Segundo alguns estudos, a maioria dos gatos com hipertrofia do VE e com valores de FS% menores que 30% morreram num período de 3 meses. É também defendido que em animais com CMH familiar é identificado um aumento inicial de FS%, que com a evolução da doença consegue reduzir os valores de FS% em cerca de 50%, quando comparados com os valores iniciais. (Peterson *et al.*, 1993; Baty *et al.*, 2001).

A redução da função sistólica regional está presente em gatos com CMH ainda moderada e é nestes casos que é visível a vantagem da utilização da avaliação por TDI, uma vez que permite a identificação da disfunção sistólica regional a global, antes da remodelação miocitária ocorrer em estádios terminais (Wess *et al.*, 2010; Côté *et al.*, 2011).

Fatores como isquemia subendocárdica, desarranjo dos miócitos, heterogeneidade do stress parietal regional e alterações fibróticas no miocárdio podem estar associados à redução da velocidade miocárdica sistólica em gatos com CMH (Côté *et al.*, 2011f).

Outro indicador de disfunção sistólica é a contração pós-sistólica que ocorre quando parte do VE contrai após o final na onda T, enquanto que outra parte do VE inicia a fase de relaxamento isovolumétrico. (Côté *et al.*, 2011f).

II.VI.V. Biomarcadores

Análises de rotina como, hemograma, bioquímicas analíticas (ureia, creatinina e ionograma), T4 total e urianálise, são recomendados de forma a descartar doenças concomitantes, especialmente em gatos adultos ou geriátricos (Boswood, 2008; Côté *et al.*, 2011).

As análises bioquímicas são relevantes para avaliar o estado de hidratação prévio ao tratamento, despistar CMH secundária a outras doenças e ainda monitorizar consequências de complicações da CMH, como a ativação do SRAA. (Côté *et al.*, 2011).

A alteração das enzimas hepáticas ALT e AST é frequente em gatos com CMH, ocorrendo em cerca de 70% dos pacientes (Rush *et al.*, 2002).

Num estudo realizado por Gouni *et al.* (2008), que comparava os níveis de ureia e creatinina entre gatos com CMH e saudáveis, verificou-se que 59% dos gatos com CMH apresentavam azotémia, que pode ser explicada pelo decréscimo do débito cardíaco, com consequente decréscimo da perfusão renal e redução da filtração glomerular.

A administração de diuréticos e de IECAs pode ser responsável por desenvolver algum grau de azotémia pré-renal e exacerbar uma disfunção renal pré-existente. A avaliação da função renal é recomendada antes e durante a administração de diuréticos e de IECAs (Côté *et al.*, 2011).

II.VI.V.I. Biomarcadores Cardíacos

O desenvolvimento de insuficiência cardíaca desencadeia um conjunto de respostas neurohormonais com consequente libertação de biomarcadores cardíacos. (Côté *et al.*, 2011c)

Os biomarcadores vieram facilitar a caracterização da doença cardíaca e em que fase ela se encontra (Solter *et al.*, 2007). Schober *et al.*, (2005) refere que os biomarcadores podem ser usados para identificar doentes cardiovasculares, prever a severidade da doença,

monitorizar a terapêutica instituída e ainda conferir informações acerca do prognóstico (Boswood *et al.*, 2009; Oyama *et al.*, 2009). Adicionalmente, são importantes na detecção de estados sub-clínicos da doença (casos assintomáticos), no diagnóstico de síndromes agudos ou crónicos, na identificação do potencial risco de o paciente vir a sofrer IC e morte súbita, na monitorização da resposta terapêutica e na progressão da doença cardíaca (Oyama *et al.*, 2011; Boswood *et al.*, 2009).

A utilização de biomarcadores, em comparação com as outras técnicas de diagnóstico como a ecocardiografia, tem sido bastante discutida. Estes podem ser úteis em casos em que não existe disponibilidade para realizar ecocardiografia, em associação a outra técnica como a radiografia torácica, permitindo uma detecção precoce da afeção cardíaca, mas não de modo a estadiar a mesma (Schober *et al.*, 2005). O mesmo autor ainda menciona que, em casos equívocos à ecocardiografia, pode ser útil a detecção de biomarcadores de modo a complementar o diagnóstico.

Devem também ser de procedimento rápido, permitirem a obtenção de um resultado rápido, não requererem a utilização de equipamento especializado, e por último, serem acessíveis para o público em geral (Boswood *et al.*, 2008).

Os marcadores neuro-humorais, ou marcadores inflamatórios, são libertados a partir de elementos do sistema cardiovascular quando sujeitos a tensões fisiopatológicas (Boswood *et al.*, 2008). Os marcadores inflamatórios, que correntemente tem desenvolvido maior interesse, são os péptidos natriuréticos (PN) (Boswood, 2008). Nestes biomarcadores estão incluídos péptidos natriuréticos, endotelinas, catecolaminas circulantes, vasopressina, aldosterona e citocinas, como por exemplo o fator necrótico tumoral alfa (FNT- α).

Para além destes, existem as troponinas I e T, que podem ser quantificadas como marcadores de lesão de cardiomiócitos (Braunwald *et al.*, 2008; Boswood *et al.*, 2009).

Vários estudos têm sido realizados com o intuito de desenvolver um método mais fácil e mais rigoroso que o diagnóstico por imagem.

O uso de biomarcadores cardíacos, tem sido apontado como um método confiável para a detecção precoce e avaliação de doenças cardíacas (Hyun *et al.*, 2011), sendo inclusive segundo Fox *et al.* (2009) uma ferramenta que facilita o diagnóstico cardiovascular e prognóstico.

Todos os biomarcadores referidos desempenham um papel importante no mecanismo fisiopatológico da doença cardíaca, contudo, apenas as troponinas cardíacas e os péptidos natriuréticos são utilizadas com regularidade na avaliação da CMH (Côté *et al.*, 2011).

II.VI.V.I.(1) Péptidos Natriuéticos

Os péptidos natriuréticos (PN) são sintetizados no coração e têm um papel importante tanto na regulação do volume como da pressão sanguínea (Ware *et al.*, 2009a)

Os PN são considerados no diagnóstico e prognóstico de doenças cardíacas e IC, e indicadores de hipertrofia ventricular e ICC (Oyama *et al.*, 2011; Yonezawa *et al.* 2009). São hormonas produzidas pelo coração, lançadas na corrente sanguínea em resposta ao estiramento do miocárdio e ao aumento da tensão diastólica final (Boswood *et al.*, 2008a).

Estes têm-se tornado cada vez mais ferramentas sensíveis, específicas, confiáveis e úteis para identificar e gerir pacientes com insuficiência cardíaca. São responsáveis por induzir a diurese, natriurese e vasodilatação periférica, atuando assim de forma a antagonizar os efeitos do sistema renina angiotensina aldosterona (Fox *et al.*, 2009; Ware *et al.*, 2009a).

O péptido natriurético atrial (ANP) e péptido natriurético cerebral tipo B (BNP) são produzidos pelo tecido miocárdico como resposta ao aumento da pressão e tensão na parede, sendo assim marcadores para a disfunção e insuficiência cardíaca (Côté *et al.*, 2011).

Segundo Fox *et al.* (2009) BNP parece proporcionar um melhor desempenho no diagnóstico em comparação com o ANP.

O aumento das concentrações de ANP e BNP em pacientes com CMH deve-se também ao aumento da síntese pelos cardiomiócitos ventriculares hipertrofiados (Ogino *et al.*, 2004).

Existe um único teste comercial disponível específico para a espécie felina e é baseado na técnica ELISA com medição do NT-proBNP. O NT-proBNP é removido da circulação de forma mais lenta, tendo um tempo de semi-vida mais longo que o BNP, permitindo aumentar a sensibilidade do teste (Prošek *et al.*, 2010).

A medição do NT-proBNP revelou-se bastante útil na diferenciação entre dispneia causada por ICC e dispneia associada a doença respiratória primária em gatos (Côté *et al.*, 2011)

Côté *et al.* (2011) mencionam que NT-proBNP é o melhor marcador para deteção de ICC e provavelmente também para deteção de doença cardíaca em gatos.

Num estudo que envolveu 167 gatos que apresentavam sinais respiratórios, dos quais 66 foram diagnosticados com doença respiratória primária e 101 com ICC, os primeiros apresentaram concentrações médias de NT-proBNP significativamente inferiores (180 pmol/L) à dos gatos com dispneia por ICC (754 pmol/L) (Fox *et al.*, 2009). Fox *et al.*, (2009)

definiram um valor de concentração plasmática de NT-proBNP de 265 pmol/L como capaz de distinguir entre causas cardíacas e respiratórias de dispneia, com uma sensibilidade de 90,2% e especificidade de 87,9%.

Um estudo que avaliou 40 gatos assintomáticos de raça Maine Coon ou cruzada de Maine Coon com diferentes graus de hipertrofia ventricular verificou que a concentração de NT-proBNP apenas permite identificar gatos com CMH grave (Hsu *et al.*, 2009). Apesar da elevada especificidade (83%) e sensibilidade (90%) do teste na detecção de gatos com doença grave (espessura da parede ventricular é superior a 7 mm), o teste foi pouco sensível na detecção de CMH ligeira a moderada. Hsu *et al.*, (2009) concluíram que a medição da concentração de NT-proBNP não é um método válido no rastreio de CMH.

No entanto, os resultados obtidos no estudo realizado por Hsu *et al.* (2009) defendem que este biomarcador é altamente sensível e específico, na identificação de gatos com a forma severa de CMH (espessura máxima da parede > 7 mm). Neste mesmo estudo, a detecção da forma moderada de CMH (espessura máxima da parede entre 6-7 mm) revelou-se extremamente pouco sensível (apenas 20%).

II.VI.V.I.(2) Troponinas Cardíacas

As troponinas são proteínas miofibrilares envolvidas no controlo da interação entre a actina e a miosina, responsáveis pela contração e o relaxamento. A lesão e desintegração do sarcómero cardíaco conduz à libertação de troponinas cardíacas para o espaço intersticial. As troponinas cardíacas I e T foram reconhecidas como marcadores sensíveis e específicos de lesão do cardiomiócito (Prošek *et al.*, 2010).

Nos humanos estes biomarcadores são considerados os indicadores de excelência da lesão cardíaca, nomeadamente da isquémia e do enfarte do miocárdio, pela sua elevada sensibilidade e especificidade (Boswood *et al.*, 2008a). A sua elevada sensibilidade, especificidade e o progressivo aumento da capacidade em detectar a lesão miocárdica como consequência de doenças primárias cardíacas e não cardíacas foi o que suscitou o interesse em medicina veterinária (Solter *et al.*, 2007). Estudos realizados em gatos sugerem que o cTnI tem algum valor de diagnóstico na CMH, sendo capaz de reflectir a severidade da doença, mas este valor ainda não está bem estabelecido (Solter *et al.*, 2007; Green *et al.*, 2008a).

Ao contrário do ANP e do BNP, as troponinas não são específicas de espécie e a estrutura molecular é bastante semelhante entre as diferentes espécies de mamíferos. Apesar de existirem isoformas de TnI e TnT presentes no músculo esquelético e cardíaco, estas

proteínas são distintas, tornando as troponinas cardíacas, indicadores específicos de lesão do miocárdio. Por outro lado, as formas de TnC presentes no músculo cardíaco e no músculo esquelético são semelhantes, limitando o seu valor de diagnóstico (Prošek *et al.*, 2010). Os testes disponíveis atualmente para determinar a concentração das troponinas cardíacas baseado na técnica ELISA (Côté *et al.*, 2011c).

Langhorn *et al.*, (2014) avaliaram as concentrações de TnI e TnT, a cada 6 meses, em 36 gatos com CMH e verificaram que a concentração das troponinas cardíacas apresentou uma correlação significativa com a morte. Os gatos com CMH que morreram nos 6 meses após a primeira avaliação apresentaram concentrações de TnI e TnT significativamente superiores aos gatos com CMH sobreviventes e aos gatos controlo. Neste estudo, os gatos com CMH apresentaram concentrações de TnI superiores aos gatos controlo. Contudo, a concentração de TnT não diferiu significativamente entre gatos controlo e gatos com CMH sobreviventes.

Assim, o TnI foi considerado o marcador mais sensível de lesão miocárdica (Langhorn *et al.*, 2014). Segundo este estudo, a TnT apresenta uma grande capacidade de prognóstico, pelo facto de concentrações elevadas deste marcador estarem geralmente associadas a lesões mais extensas dos cardiomiócitos, possivelmente por ser uma proteína de maior dimensão e com uma maior ligação à tropomiosina do que a TnI. Contudo, a sensibilidade e a especificidade tanto de TnT como TnI, como indicadores de prognóstico é baixa (Langhorn *et al.*, 2014).

II.VI.V.I.(3) Endotelina I

A Endotelina (ET-1) é também considerada um potencial biomarcador da lesão cardíaca, apresentando um valor de diagnóstico moderado nos cães e gatos (Boswood *et al.*, 2009). É um péptido com uma capacidade vasoconstritora bastante potente, produzido pelo endotélio dos vasos sanguíneos, coração, sistema nervoso central, hipófise posterior e rins (Green *et al.*, 2008a, Prošek *et al.*, 2004). De acordo com o estudo de Prošek *et al.*, (2004) existe um aumento da imunoreactividade plasmática da ET-1 nos gatos com cardiomiopatia assintomática e sintomática, comparativamente aos valores determinados dos indivíduos saudáveis.

Côté *et al.* (2011) mencionam que outros biomarcadores como NT-proBNP são clinicamente mais úteis em gatos do que a endotelina I.

A sua formação relaciona-se com a estimulação de várias substâncias vasoativas, como por exemplo a angiotenina II e vasopressina (Prosek *et al.*, 2004).

Caso sofram um grande desenvolvimento e avaliação, estes testes apresentarão a capacidade de mudar drasticamente a forma de diagnosticar, monitorizar, o tratar a insuficiência cardíaca em pequenos animais (Boswood *et al.*, 2008).

II.VI.VI. Ressonância Magnética

Apesar de estudos recentes mostrarem a eficácia da Ressonância Magnética (cRM) na identificação de alterações na massa ventricular esquerda nos felinos com CMH, a identificação a insuficiência diastólica nestes pacientes não é possível (Ferasin *et al.*, 2009b).

A cRM apresenta algumas vantagens relativamente à ecocardiografia que incluem; a independência de uma janela acústica, a obtenção de planos de imagem ilimitados, a obtenção de informação 3D com maior precisão e a avaliação da perfusão do miocárdio. Deve ser realizado um ECG, em simultâneo de modo a sincronizar a imagem obtida por cRM com o ciclo cardíaco (Grothues *et al.*, 2002; Côté *et al.*, 2011).

A cRM com contraste permite a identificação de zonas de fibrose e necrose miocárdica. (Côté *et al.*, 2011)

A avaliação da presença de alterações fibróticas do miocárdio por cRM de contraste foi realizada em 26 gatos de raça Maine Coon com CMH moderada a grave e em 7 gatos domésticos de pêlo curto saudáveis. Dos gatos com CMH, apenas 1 apresentou evidências compatíveis com fibrose do miocárdio, sendo que os restantes gatos com CMH não apresentaram aumento do realce por contraste comparativamente aos 7 gatos saudáveis. Assim sendo, MacDonald *et al.*, (2006) defende que a quantificação da fibrose miocárdica por cRM com contraste pode não ser útil em gatos com CMH moderada a grave.

Num estudo de MacDonald *et al.*, (2006), que avaliou os índices diastólicos por cRM em Maine Coon com CMH moderada a grave, mas sem ICC, com alterações diastólicas previamente identificadas por Doppler pulsátil, não foram detectadas diferenças entre estes gatos e os gatos controlo, sugerindo que a técnica não é suficientemente sensível para alterações diastólicas.

Este método diagnóstico tem valor na quantificação da massa do VE em gatos com CMH, contudo apresenta algumas limitações tais como: necessidade de anestesia geral, duração prolongada do procedimento e os seus custos elevados (Macdonald *et. al*, 2005; Ferasin *et al.*, 2009b).

II.VII. Terapêutica

A American Heart Association (AHA) propôs a classificação da evolução da CMH em 4 estádios de forma a ajudar nas diferentes abordagens terapêuticas consoante os diferentes estádios da doença. De acordo com a ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) esta classificação foi recentemente aplicada no diagnóstico e tratamento na doença crónica valvular no cão e pode também ser aplicada nos gatos com CMH (Chetboul *et al.*, 2010a).

O estadio A corresponde aos gatos em risco de desenvolver doenças cardíacas, mas que atualmente não apresentam nenhuma alteração estrutural identificável. O estadio B inclui gatos que possuem alterações cardíacas estruturais observáveis à ecocardiografia, mas que nunca desenvolveram sinais clínicos. O estadio C refere-se a gatos que tenham apresentado no passado sinais clínicos ou que tenham atualmente sinais clínicos de CMH, isto é, sinais de ICC, síncope ou intolerância ao exercício. Por último, o estadio D, engloba gatos com sinais clínicos graves devido ao estadio final da CMH (edema pulmonar, efusão pleural). (Chetboul *et al.*, 2010a).

O tratamento médico da cardiomiopatia hipertrófica tem como objectivo melhorar a qualidade de vida e potencializar a sua longevidade (Reynolds *et al.*, 2010). Assim sendo, os principais objetivos da terapêutica médica visam melhorar a função hemodinâmica, inibir a ativação neurohormonal e modulação plaquetária e principalmente reduzir as pressões de enchimento diastólico do VE (Fuentes *et al.*, 2014).

É importante referir que a terapêutica em animais assintomáticos, durante longos períodos de tempo não apresenta qualquer tipo de benefícios (Rishniw *et al.*, 2011).

II.VII.I. Cardiomiopatia hipertrófica assintomática

O tratamento de animais CMH assintomática é um tema que gera alguma controvérsia na Medicina Veterinária. O facto de não existirem estudos que demonstrem alguma evidência ou benefício face ao tratamento nos animais é em grande parte a principal causa, já que torna todas as decisões terapêuticas baseadas em ensaios da medicina humana ou em conhecimento teórico sobre a doença (Schober *et al.*, 2013).

Segundo Ware *et al.*, (2011), não existe evidência de benefícios ao iniciar o tratamento antes do aparecimento de sintomas, já que não está demonstrada a sua capacidade em atrasar a progressão da doença ou prolongar a sobrevivência em pacientes assintomáticos.

Assim sendo, defende que a decisão de iniciar o tratamento em pacientes assintomáticos deve depender da avaliação do grau de hipertrofia do VE, da existência ou não de obstrução no trato de saída do VE, da avaliação da dimensão do AE, e da existência de arritmias. (Ware *et al.*, 2011)

Gatos com hipertrofia ligeira do VE, diâmetro do AE normal e ausência de SAM ou presença de SAM ligeiro não necessitam de tratamento, devendo apenas manter-se atentos ao desenvolvimento de alguma sintomatologia e realizar avaliações ecocardiográficas com regularidade de forma a avaliar a progressão da doença (Ware *et al.*, 2011).

Por outro lado, em gatos com hipertrofia do VE moderada a grave ($> 6,5\text{mm}$, com obstrução do trato de saída do VE e com gradiente de pressão VE-Ao a 40 mmHg) é indicado o tratamento com fármacos inotrópicos negativos, como β -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio (Côté *et al.*, 2011).

Os β -bloqueadores actuam ao nível dos recetores β , bloqueando os efeitos da ativação do sistema nervoso simpático. Sabe-se que moléculas de primeira geração, como o propranolol, são menos seletivas atuando também ao nível dos recetores β_2 e que as moléculas de segunda geração, como o atenolol e o esmolol, apresentam maior seletividade para os recetores β_1 (Côté *et al.*, 2011).

Os β -bloqueadores atuam como um antiarrítmico não específico de classe II, actuando ao nível de sistema nervoso simpático e inibindo o desenvolvimento de taquiarritmias (Fuentes *et al.*, 2014).

O uso de β -bloqueadores no tratamento de CMH em gatos assintomáticos é algo contraditório, provavelmente devido à marcada heterogeneidade morfológica e complexidade funcional da doença. Tem como principais benefícios: a redução da contratilidade ventricular e frequência cardíaca (e consequentemente aumento da fase de enchimento passivo do VE), redução do risco de isquémia do miocárdio, através da melhoria da perfusão e redução das necessidades em oxigénio, redução do gradiente de pressão ao nível do trato de saída do VE, com redução da obstrução dinâmica ao fluxo de saída do VE, através dos seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos, reduzem as velocidades de fluxo e consequentemente as forças que empurram os folhetos da válvula mitral em direção ao trato de saída no início da sístole, atrasando o contacto mitral-septal e reduzindo o gradiente de

pressão final, que pode ser suficiente para prevenir o desenvolvimento de SAM (Côté *et al.*, 2011; Fuentes *et al.*, 2014; Schober *et al.*, 2013, Sherrid *et al.*, 2006)

De acordo com as publicações recentes, o uso de β -bloqueadores em humanos com CMH só é recomendado em pacientes sintomáticos, uma vez que apenas apresentou resultados positivos na melhoria da sintomatologia em pacientes com SAM, no alívio na dor isquêmica e melhoria na tolerância ao exercício. Mais uma vez não existem evidências experimentais em gatos destas variáveis (Gersh *et al.*, 2011; Schober *et al.*, 2013).

O β -bloqueador mais frequentemente utilizado em gatos é o atenolol, cujo efeito dura entre 12 e 24 horas, sendo que a sua administração é recomendada por via oral na dose de 6,25- 12,50 mg/gato q/ 12-24 horas (Côté *et al.*, 2011). Geralmente utiliza-se a dose de 6,25mg/gato q/12 horas e procede-se a ajustes mediante a frequência cardíaca (que deve ser avaliada 1-2 semanas após o início do tratamento, e espera-se obter valores entre 120 e 160 bpm em ambiente hospitalar) (Bonagura *et al.*, 2010).

Os efeitos secundários do atenolol são pouco frequentes, mas incluem quadros de letargia, fraqueza, bradicardia, hipotensão e exacerbação da tosse ou sibilos em gatos asmáticos ou efeitos gastrointestinais (raro) (Côté *et al.*, 2011).

No controlo de taquiarritmias supraventriculares e ventriculares podem ser administrados antiarrítmicos orais, como o atenolol ou sotalol (1,5-2mg/kg, PO, q12h). O sotalol, deve ser a primeira escolha uma vez que para além do seu efeito β -bloqueador, também apresenta propriedades anti-arrítmicas (Kraus *et al.*, 2008).

Os Bloqueadores de canais de cálcio (BCC) estão associados à indução da vasodilatação coronária, melhoria da função diastólica ao reduzir o tempo de relaxamento isovolumétrico, e ainda à redução da contractilidade miocárdica (Côté *et al.*, 2011).

Além de promoverem o relaxamento ventricular, os BCC têm um papel preponderante na redução da pressão no VE no final da diástole, assim como um decréscimo da relação pressão-volume no VE, permitindo um aumento da distensibilidade ventricular. Contudo, a complacência é maioritariamente afectada por processos passivos, tais como, a hipertrofia e fibrose, e menos por processos ativos associados a distúrbios de relaxamento. Os BCC exercem um efeito mínimo a ausente no aumento da complacência passiva, pelo que a redução da pressão não é acompanhada por um aumento significativo do volume no final da diástole, o que torna o seu papel na melhoria da função diastólica em animais com CMH algo limitado (Kass *et al.*, 1993).

O mecanismo de ação dos BCC é a inibição seletiva do influxo de cálcio através dos canais tipo-L no músculo liso vascular e no miocárdio, podendo ser classificadas em duas classes, as dihidropiridinas e não-dihidropiridinas, que se distinguem pela seletividade vascular ou miocárdica, respetivamente (Côté *et al.*, 2011).

Os BCC da classe das não-dihidropiridinas mais frequentemente utilizado em gatos com CMH pela sua maior segurança é o diltiazem.

Efeitos adversos que podem ocorrer com a administração do diltiazem: vômito, letargia, salivação, anorexia e perda de peso (Bright *et al.*, 1991).

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) apresentam efeitos benéficos tais como: aumento do enchimento ventricular, devido à promoção direta do relaxamento do miocárdio e ao seu efeito na redução da frequência cardíaca, redução das necessidades em oxigénio do miocárdico, diminuição da resistência vascular coronária e aumento do fluxo coronário e da perfusão miocárdica tendo efeitos anti-isquémicos, e parecem exercendo um efeito modulador da hipertrofia (Bright *et al.*, 1991, Côté *et al.*, 2011).

A escolha entre os β -bloqueadores e os BCC no tratamento da CMH assintomática é discutível, contudo tem-se verificado uma preferência pelos β -bloqueadores, explicada pela falta de evidência de superioridade dos BCC (Rishniw *et al.*, 2011).

Contudo, a utilização a longo prazo de β -bloqueadores é algo controversa devido à escassez de estudos relativos à sua eficácia no controlo de sintomas, atraso da progressão da doença ou aumento do tempo de sobrevivência. Neste contexto, Blass *et al.*, (2014) considera a ivabradina uma alternativa segura aos β -bloqueadores em pacientes assintomáticos, mas com redução da obstrução dinâmica ao fluxo de saída do VE (Blass *et al.*, 2014).

A ivabradina reduz a frequência cardíaca através da diminuição seletiva de correntes do pacemaker no nodo sinoatrial (efeito cronotrópico negativo), não apresenta efeitos hemodinâmicos associados e com efeitos mínimos na contratilidade e relaxamento do miocárdio (Blass *et al.*, 2014).

Foram encontradas evidências num estudo de MacDonald *et al.*, (2008) de que a associação precoce de fármacos inibidores de hormonas pró-fibróticas e tróficas no plano terapêutico de CMH apresenta benefícios no atraso da progressão da doença.

No que diz respeito à utilização de IECAs em gatos com CMH, os resultados obtidos foram contraditórios e até pouco significativos, não estando completamente esclarecido a vantagem da sua administração em gatos assintomáticos. Por exemplo, alguns autores como MacDonald *et al.*, (2008) defendem que a administração de IECAs em casos de CMH com

algum grau de obstrução do trato de saída do VE, deve ser evitada devido ao seu efeito vasodilator que é responsável pela redução da pressão arterial sistólica e da pós-carga e ao aumento do gradiente de pressão no trato de saída do VE (MacDonald *et al.*, 2008).

II.VII.II. Cardiomiopatia hipertrófica sintomática

Animais com CMH podem apresentar sinais clínicos como: dispneia, taquipneia, intolerância ao exercício, anorexia e até mesmo síncope, uma vez que se desenvolve uma insuficiência cardíaca. (Côté *et al.*, 2011)

Os pacientes que apresentam quadros de ICC aguda, exigem oxigenoterapia e administração parenteral de diuréticos até estabilização (Côté *et al.*, 2011).

A abordagem ao paciente deve compreender a avaliação da presença de derrame pleural por ecocardiografia ou radiografia torácica na projeção dorsoventral, avaliando o grau de dilatação do AE. No caso de existir derrame pleural é necessária a realização de toracocentese (Côté *et al.*, 2011).

Quando o animal apresenta dispneia aguda, deve ser primeiramente reduzido o *stress* e contido em jaula com O₂ (Ferasin *et al.*, 2009b).

Os principais objetivos da terapêutica de CMH consistem em facilitar o enchimento ventricular ao reduzirem a disfunção diastólica, diminuir a congestão, controlar as arritmias, minimizar a isquemia e os sinais clínicos e prevenir o tromboembolismo (Ware *et al.*, 2011; Fuentes *et al.*, 2014).

A associação de diuréticos ao tratamento da ICC aguda permite reduzir a pressão hidrostática intravascular, contrariando o estado de hipervolemia que se instala no decurso da insuficiência cardíaca. (Fuentes *et al.*, 2014).

Existem três tipos de diuréticos: diuréticos que agem ao nível da ansa de Henle aumentando a excreção de sódio e cloro, diuréticos tiazídicos que atuam ao nível do túbulo distal e que bloqueiam a reabsorção do sódio, e ainda diuréticos que provocam retenção de potássio, também ao nível do túbulo distal (Mucha *et al.*, 2009).

A furosemida é um diurético que atua ao nível da ansa de Henle sendo habitualmente o diurético de escolha em CMH (Mucha *et al.*, 2009).

A principal vantagem dos diuréticos de ansa é a sua potência e rapidez de ação, podendo a dose inicial variar entre 1-4 mg/kg, por via IV ou IM, a cada 1 a 4 horas, dependendo da gravidade dos sinais clínicos.

O intervalo de administração pode ser aumentado para cada 8 a 12 horas, e estando o paciente estabilizado poderá iniciar o tratamento por via oral (1 mg/kg cada 24 horas, em casos ligeiros, e em casos moderados 2 a 3 mg/kg PO cada 8 a 12 horas) (Côté *et al.*, 2011).

A dose de furosemida deve ser a dose eficaz mais baixa, de modo a reduzir o risco de azotémia pré-renal e hipocalémia (MacDonald *et al.*, 2010; Côté *et al.*, 2011).

A realização de radiografias torácicas de seguimento é essencial para avaliar a eficácia da terapêutica e a presença de edema pulmonar ou derrame pleural. As radiografias torácicas devem ser repetidas uma semana após o início da terapêutica ou alteração da dose e, em pacientes estáveis, a cada 3 a 4 meses (Côté *et al.*, 2011).

Em paralelo com a administração de diuréticos, a maioria dos pacientes beneficia muito com a administração de butorfanol em dose baixa (0,1-0,25 mg/kg), como sedativo sendo uma ajuda fundamental na estabilização da frequência respiratória (Fuentes *et al.*, 2014).

Existem estudos que afirmam que a resolução do edema pulmonar é bem mais efectiva com a aplicação de nitroglicerina transdérmica. A aplicação deste venodilatador, reduz significativamente a pressão capilar pulmonar e, recomenda-se que seja utilizada a nitroglicerina 2% tópica, cerca de 0,6 a 1,3 cm, a cada 6 a 8 horas, nas primeiras 24-48 horas, no interior do pavilhão auricular numa região com pouco pêlo (Ware, 2011; Côté *et al.*, 2011).

Sabe-se que o tónus simpático aumentado é essencial para manter o débito cardíaco e a pressão arterial sistémica, e como tal, o tratamento com β -bloqueadores está contraindicado em quadros de ICC aguda, pois pode levar à diminuição da função cardíaca com redução do débito cardíaco e da pressão arterial, exceto na presença de taquiarritmias supraventriculares ou ventriculares, com frequências cardíacas superiores a 250 bpm. (Côté *et al.*, 2011).

A melhoria do quadro clínico, que em casos agudos ocorre normalmente 24-36 horas após o início do tratamento é representada pela redução da frequência respiratória para valores normais (menos de 40rpm em repouso), ausência de fúrvos e diminuição do padrão alveolar (Fox *et al.*, 2007)

O tratamento CMH crónica tem por objectivo manter o paciente livre do estado congestivo, ou seja, manter a compensação cardíaca, reverter ou abrandar a disfunção do miocárdio, modular a ativação neurohormonal, prevenir o tromboembolismo arterial, promover qualidade de vida ao paciente e prolongar o seu tempo de vida (Fox *et al.*, 2008; Fuentes, 2009, Côté *et al.*, 2011).

Assim sendo, o tratamento crónico de ICC inclui administração de diurético, por vezes associado a um IECAs (Côté *et al.*, 2011).

Não são conhecidos factos concretos no que diz respeito aos benefícios da associação de IECAs à furosemida, contudo estes são frequentemente adicionados ao tratamento da ICC, uma vez que apresenta indicações teóricas associadas à sua capacidade em contrariar a ativação do SRAA despoletada pela administração de furosemida e no decurso da insuficiência cardíaca (Fuentes *et al.*, 2014).

Os IECAs são produzidos aquando da transformação da angiotensina I em angiotensina II. Assim sendo, a inibição desta enzima, vai ter um efeito hipotensivo indireto, uma vez que não há formação de angiotensina II. Este é um potente vasoconstritor favorecendo a libertação da aldosterona, que, por sua vez, aumenta a retenção de água e sódio (Mucha, 2009).

O papel dos IECAs na CMH, prende-se com o facto de promoverem a diminuição da concentração plasmática de angiotensina II e de aldosterona, actuando sobre o SRAA, inibindo-o, reduzindo a retenção de fluídos e a vasoconstrição na ICC, destacam-se também como protetores musculares cardíacos uma vez que a secreção de angiotensina II e de aldosterona, além de promoverem a retenção de sódio e água, também induzem a fibrose cardíaca, hipertrofia do miocárdio e do músculo liso dos vasos sanguíneos (Green *et al.*, 2008; Bonagura *et al.*, 2007). Há evidências do papel dos IECAs, no atraso da progressão de IC, aumento a esperança e qualidade de vida, diminuição das alterações eletrolíticas e atenuamento da remodelação cardíaca (Atkins *et al.*, 2007)

Dos IECAs disponíveis os mais utilizados incluem o enalapril (0,25-0,50 mg/kg, PO, q12-24h) e o benazepril (0,25-0,50 mg/kg, PO, q24h) (Ware *et al.*, 2014).

Apesar de ainda não ter sido objecto de nenhuma investigação, em gatos com doença renal, é preferível utilizar o benazepril uma vez que é maioritariamente eliminado por via hepática, enquanto o enalapril tem a sua excreção totalmente realizada pelo rim. (Fuentes *et al.*, 2014).

Tal como o benazepril, o ramipril é eliminado maioritariamente por via hepática e a sua dose recomendada em gatos com ICC é de 0,125 mg/kg, PO, q24h (Ware *et al.*, 2014). Em gatos hipotensos, os IECAs devem ser introduzidos cuidadosamente a um quarto ou metade da dose (Fuentes *et al.*, 2014).

É importante a realização de avaliações periódica da função renal, eletrólitos e da pressão arterial, durante a administração de diuréticos e IECAs (Cotê *et al.*, 2011)

Alguns gatos mantêm sinais de dispneia devido à persistência de edema ou efusão pleural, mesmo aumentando a dose de furosemida até à sua dose máxima (3-4 mg/kg, PO, q8h). (Côté *et al.*, 2011f). Nestes casos, pode ser benéfico a introdução de um diurético tiazídico, como a hidroclorotiazida (1-2 mg/kg, PO, q12-24h), iniciando numa dose mais baixa e aumentando conforme a resposta (Côté *et al.*, 2011).

A introdução de espinolactona como diurético adicional, poupador de potássio e modulador neurohormonal, pode igualmente ser benéfica, uma vez que parece ser bem tolerada numa dose de 6,25 mg/gato, PO, q24h. Contudo, não parece exercer uma ação diurética eficaz quando associada a ICC refratária. A gestão dos sinais clínicos, nomeadamente de dispneia acentuada, deve ser bastante rigorosa de forma a perceber a necessidade de realizar toracocentese ou de administrar diuréticos por via endovenosa (Fuentes *et al.*, 2014).

Ainda que raro, é possível que gatos com CMH grave desenvolvam insuficiência miocárdica sistólica, tornando o seu prognóstico reservado (Fuentes *et al.*, 2014).

Os fármacos inotrópicos positivos, como a dobutamina ou pimobendan, estão geralmente contra-indicados na CMH, uma vez que podem ser responsáveis pelo aumento do consumo de oxigénio assim como no agravamento da obstrução do trato de saída do VE e da sobrecarga da pressão. Contudo podem ser utilizados em gatos que apresentem uma hipertrofia concêntrica significativa e falência miocárdica sistólica (Côté *et al.*, 2011; Fuentes *et al.*, 2014).

A dobutamina apresenta alguma seletividade para os recetores β_1 e parece ser eficaz no aumento do débito cardíaco e melhoria dos sinais clínicos. Deve iniciar-se a infusão contínua de dobutamina na taxa de 1-2 $\mu\text{g/kg/min}$, aumentando gradualmente até 10 $\mu\text{g/kg/min}$, sempre monitorizando em simultâneo, a frequência cardíaca e pressão arterial. No caso do gato tolerar medicação oral, a associação de pimobendan (0,25 mg/kg, q12h) em pacientes com baixo débito cardíaco pode ser bastante útil (Fuentes *et al.*, 2014).

Em gatos com a função miocárdica normal e que a hipotensão sistémica não seja resultante de hipovolémia, a dopamina surge preferencialmente à dobutamina (Fuentes *et al.*, 2014).

II.VII.III. Tratamento Anticoagulante

É sabido que cerca de 16-18% dos gatos com CMH desenvolvem TEA. Gatos com evidências ecocardiográficas de trombos intracardíacos, com dilatação atrial moderada ou severa têm maior probabilidade de desenvolver TEA, e como tal, têm indicação para iniciar terapêutica anticoagulante profilática (Rush *et al.* 2002; Atkins *et al.* 1992).

Os princípios básicos deste tratamento incluem analgesia, gestão do estado electrolítico e ácido-base anormais, e prevenção da extensão dos trombos (Fuentes *et al.*, 2007).

A terapêutica baseia-se no princípio de que a exposição do tecido subendotelial conduz à ativação plaquetária, promove a aderência e agregação plaquetária e consequente formação de trombos. O ácido acetilsalicílico (5-81 mg PO q3 dias), clopidogrel (18,75 mg PO q 24H com comida), heparina de baixo peso molecular (Lovenox 1,5 mg/kg SC BID/TID) ou varfarina são as escolhas terapêuticas mais comuns. (Côté *et al.*, 2011b).

Idealmente, antes do início da terapêutica, deve ser realizada a contagem plaquetária e avaliado o tempo de protrombina (PT) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) (Hogan *et al.*, 2014).

O ácido acetilsalicílico é dos anti-plaquetários mais utilizados, apesar de só em 2015 (Hogan *et al.*), ter sido realizado um estudo sobre a sua eficácia quer na prevenção ou recorrência (Green *et al.*, 2008)

A varfarina actua alterando o metabolismo da vitamina K e interferindo na produção dos factores pro-coagulantes II, VII, IX e X, requer cuidados especiais, visto ser difícil de monitorizar e de ter um grande potencial para promover complicações (formação de trombos e hemorragias) (Green, 2008b; Fuentes *et al.*, 2007; Fuentes *et al.*, 2012)

A heparina (200 a 300 IU/Kg IV e depois SC a cada 8 horas, durante 48-72 horas) (Fuentes, *et al.*, 2007) é um anticoagulante de eleição no tratamento agudo e crónico, que se liga e inibe o fator de Von Willebrand, exibindo também algum efeito anti-plaquetário (Green *et al.*, 2008).

A heparina de baixo peso molecular (HBPM), é administrada uma vez ao dia, via subcutânea apesar de vários estudos farmacológicos sugerirem a administração 2 a 3 vezes por dia (Green, 2008). Segundo Fox (2008), é normalmente adicionada à terapêutica quando ocorrem complicações do tromboembolismo nos gatos. As mais utilizadas são o Fraxmin[®] (fraxiparina 100 U/Kg a cada 12-24 horas, SC) ou o Lovenox[®] (enoxiparina -1 mg/Kg a cada

12 horas, SC). A desvantagem do uso de HBPM face à heparina prende-se com o facto de ser substancialmente mais dispendiosa e não existirem estudos sólidos de medicina baseada na evidência do uso das HBPM (Fuentes *et al.*, 2012).

Green *et al.*, (2008) recomenda o Clopidogrel na prevenção do tromboembolismo, como também nos estados crónicos, em combinação com a HBPM, aproveitando os efeitos sinérgicos entre as duas drogas.

A associação de clopidogrel a heparina fraccionada pode ser benéfica, devido ao seu efeito na redução da libertação de substâncias vasoconstritoras, como a serotonina, pelas plaquetas, melhorando a circulação colateral (Fuentes *et al.*, 2014).

Existe um estudo “Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: The double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial”, em que comparam a eficácia do ácido acetilsalicílico (aspirina) vs clopidogrel, e onde ficou demonstrado que os animais tratados com Clopidogrel tiveram menos recorrência de episódios de Tromboembolismo, menor percentagem de morte por causa cardíaca e maior tempo médio de vida do que os animais tratados com ácido acetilsalicílico (Hogan *et al.*, 2015)

A utilização de estratégias mais agressivas como trombectomia cirúrgica ou administração de agentes trombolíticos, pode estar associada a lesões graves, devido à rápida reperfusão de zonas isquémicas, que pode resultar em hipercalémia e acidose metabólica. Geralmente, este procedimento é desaconselhado devido aos elevados riscos anestésicos e à dificuldade da sua execução.

Na maioria dos casos, recorre-se à terapêutica intravenosa com agentes trombolíticos como a estreptoquinase, a uroquinase e o ativador do plasminogénio tecidual, permitindo a dissolução do êmbolo e o restabelecimento do fluxo arterial (Hogan *et al.*, 2014).

A analgesia é crucial em pacientes com TEA, principalmente nas primeiras 24-48 horas, de modo a aliviar a dor associada à miopatia causada pela isquémia. Os analgésicos de eleição para esta situação são o fentanil, o butorfanol ou a buprenorfina (Côté *et al.*, 2011b).

Nos primeiros dias de tratamento, é importante a manutenção da hidratação, o balanço electrolítico e a alimentação, por vezes sendo necessária a colocação de um tubo nasoesofágico, principalmente quando já se resolveu a ICC, mas a anorexia persiste (Green *et al.*, 2008).

II.VIII. Monitorização

A periodicidade das reavaliações é determinada pelo estadio da doença assim como o quadro clínico do animal. Os gatos assintomáticos devem ser reavaliados anualmente, enquanto que gatos sintomáticos, devem ser reavaliados frequentemente até estarem completamente estabilizados, e aí aumentar o tempo entre reavaliações mediante o quadro clínico. (Atkins *et al.*, 2009)

A monitorização dos animais sintomáticos, engloba a monitorização da frequência respiratória e esforço respiratório, monitorização da atitude, controlo da temperatura corporal, frequência cardíaca e pressão arterial (Fuentes *et al.*, 2007; Cotê *et al.*, 2011).

O principal método para avaliar a progressão da doença é a ecocardiografia, contudo a radiografia torácica de seguimento é essencial para avaliar a eficácia da terapia com diuréticos, permitindo a avaliação de reincidência de edema pulmonar e/ou efusão pleural. Deve ser realizada uma semana após introdução de diuréticos na terapia, e depois de 3 a 4 meses em gatos compensados (Côté *et al.*, 2011).

Côté *et al.* (2011) referem ainda que gatos juvenis e de raça pura necessitam de reavaliações mais frequentes (de 3 a 6 meses), pois tendem a apresentar uma forma de CMH mais severa e rapidamente progressiva.

Tal como anteriormente descrito as principais complicações secundárias ao tratamento de ICC forçada incluem azotémia pré-renal, desidratação e hipocalémia e como tal torna-se imprescindível, a monitorização da função renal e realização de ionograma (Ware *et al.*, 2011).

É igualmente importante, o médico veterinário conseguir obter informações junto dos donos sobre a frequência e padrão respiratório normal em casa, de forma a conseguir interpretar alterações sugestivas de aumento do esforço respiratório do animal. (Cotê *et al.*, 2011).

II.IX. Prognóstico

A CMH é uma doença de comportamento bastante heterogêneo quer na sua apresentação quer na sua evolução. Grande parte dos gatos com CMH apresenta uma forma de doença mais ligeira, geralmente assintomática, associada a tempos de sobrevivência semelhantes a gatos sem CMH, muitas vezes sem intervenção terapêutica (Côté *et al.*, 2011).

Segundo Ware *et al.*, (2011) o prognóstico em gatos com CMH é bastante variável, sendo influenciado por fatores como, resposta à terapêutica, ocorrência de TEA, progressão da doença e desenvolvimento de arritmias. Este prognóstico depende tanto de fatores ecocardiográficos, como da apresentação clínica.

Alguns pacientes apresentam formas mais graves com desenvolvimento de ICC ou TEA e tempos de sobrevivência mais curtos (Payne *et al.*, 2013). Num estudo retrospectivo, que avaliou 282 gatos com CMH, obteve tempos médios de sobrevivência de 2153 dias, variando entre 0 e 2755 dias, provavelmente associado à maior percentagem de pacientes assintomáticos incluídos no estudo (56%) (Payne *et al.*, 2013). Várias características clínicas e ecocardiográficas foram associadas ao tempo de sobrevivência, com o objetivo de identificar fatores de risco e indicadores de prognóstico em gatos com CMH.

No que diz respeito às raças, verificou-se que o tempo médio de sobrevivência na raça *Ragdoll* é significativamente inferior a outras raças, o que pode ser explicado pelo facto de nesta raça existir uma mutação genética mais severa e diferente das observadas noutras raças. Assim sendo, o tempo médio de vida pode ser inferior, pois pode causar uma apresentação clínica mais grave, precoce e com uma progressão mais rápida (Meurs *et al.*, 2007; Payne *et al.*, 2010; Côté *et al.*, 2011).

Este mesmo estudo de Payne *et al.*, (2013) demonstrou que esses fatores incluem: idade avançada aquando do diagnóstico; ICC; TEA; presença de ritmo de galope; hipoquinésia regional; diminuição da função sistólica; hipertrofia severa (≥ 9 mm) e aumento do AE (medido tanto pelo rácio AE:Ao como pelo diâmetro do AE).

Realizaram-se diversos estudos que tentaram identificar uma associação entre a frequência cardíaca e o tempo de sobrevivência, contudo, não foi identificada nenhuma associação, mantendo-se indefinido se a taquicardia representa ou não um fator de prognóstico negativo na CMH. Apesar de a idade ao diagnóstico, não ter sido considerado um fator independente de prognóstico, foi associada a tempos de sobrevivência inferiores em vários estudos (Rush *et al.*, 2002; Payne *et al.*, 2010; Payne *et al.*, 2013). No estudo de Payne *et al.* (2013) já referido anteriormente, a presença de SAM não foi associada a um pior

prognóstico, apresentando tempos de sobrevivência superiores, quando comparados com gatos com CMH sem SAM. Estes resultados podem dever-se à detecção mais precoce, já que existe um sopro sistólico audível e detetado facilmente. Por outro lado, a presença de um ruído de galope ou de arritmia está geralmente associada a formas mais graves da doença e a tempos de sobrevivência inferiores (Payne *et al.*, 2013).

O aumento do diâmetro do AE é considerado um indicador negativo no que ao tempo de sobrevivência diz respeito, estando associado a um risco superior de desenvolvimento de ICC e TEA (Fox *et al.*, 1995; Rush *et al.*, 2002, Payne *et al.*, 2010; Payne *et al.*, 2013; Bonagura *et al.*, 2015).

Sabe-se que existe uma correlação directa entre o tamanho do AE e o risco de morte, quanto maior o tamanho do AE maior o risco de morte. (Payne *et al.*, 2013)

Identificaram um indicador independente do aumento do risco de morte na população de gatos com CMH, que foi a avaliação da redução da função sistólica do AE, medida a partir da fração de encurtamento do AE (LA-FS%) em que esta se encontrava reduzida. Nesse mesmo estudo, identificaram ainda a existência de uma correlação significativa entre a espessura da parede do VE no final da diástole e o risco de morte para valores iguais ou superiores a 9,0 mm (Payne *et al.*, 2013).

Sabe-se também que a redução da função sistólica do VE em pacientes com CMH, representa um estadio terminal da doença, associado ao desenvolvimento de ICC grave e diminuição dos tempos de vida (Payne *et al.*, 2013).

Payne *et al.* (2013), determinaram que valores de fração de encurtamento (FS%) inferiores ou iguais a 30% estão associados a um aumento significativo do risco de morte, e que a progressão da disfunção diastólica em pacientes com CMH conduz ao aumento da pressão diastólica do AE, com dilatação do AE e desenvolvimento de ICC.

III. Estudo de parâmetros morfológicos e funcionais do AE na CMH

III.I. Objectivos

Este estudo retrospectivo teve como objectivo, caracterizar a dimensão do átrio esquerdo e a função diastólica em cada uma das fases da cardiomiopatia hipertrófica felina e determinar se o padrão de alterações destes parâmetros apresentam importância clínica e de prognóstico. Para essa caracterização, avaliaram-se os diferentes parâmetros ecocardiográficos (LA-FS%, LA-FE%, LAD, LA:Ao e E:IVRT) e avaliar as diferenças entre os animais livres de doença (saudáveis), com os animais com CMH mas assintomáticos e com os animais com CMH e que apresentam um quadro de congestão.

A partir destas diferenças, avaliar o impacto que estas variáveis possam ter sintomatologia apresentada, na evolução clínica e na sobrevivência em gatos com CMH.

Através da identificação de associações entre estas variáveis e o quadro clínico, o presente estudo pretende avaliar a influência do aumento do átrio esquerdo e alteração dos parâmetros que avaliam a função diastólica no prognóstico destes pacientes.

III.II. Materiais e Métodos

O presente estudo foi dividido em duas partes. A primeira parte do estudo consistiu na caracterização da amostra a partir da análise dos dados recolhidos. Na segunda parte do estudo foi avaliada a existência de diferenças entre os parâmetros ecocardiográficos nas diferentes fases da CMH.

III.III. Critérios de Selecção

Os dados dos pacientes com CMH avaliados entre 2013 e 2016 pelo Dr. Rui Máximo foram revistos. Foram estabelecidos como critérios de inclusão a identificação ecocardiográfica, a partir do modo-M e/ou 2-D, de espessamento da parede livre do ventrículo esquerdo e/ou SIV no final da diástole, igual ou superior a 5,5 mm, como definido por Abbott & Maclean (2006), Wagner *et al.* (2010), Côté *et al.* (2011f) e Granström *et al.* (2011). Gatos diagnosticados com hipertiroidismo, hipertensão arterial, definida como pressão arterial

sistólica igual ou superior a 160 mmHg, ou pacientes com doença renal crónica em que a pressão arterial não foi avaliada foram excluídos do estudo. Todos os gatos incluídos no estudo foram submetidos a um exame físico e ecocardiográfico completo.

No total, 45 gatos foram incluídos no estudo. Os dados referentes à primeira consulta de avaliação ecocardiográfica foram revistos com registo do género, raça e idade. Os dados do exame físico foram registados, incluindo a frequência cardíaca, a presença e grau de sopro cardíaco, a deteção de ruído de galope e a presença de sinais clínicos associados a tromboembolismo arterial, a edema pulmonar e/ou derrame pleural e de síncope. A presença de edema pulmonar e/ou derrame pleural foi avaliada através da revisão de registos de exames radiográficos.

O estado clínico foi avaliado de acordo com o grau de dilatação do AE e a presença de quadro congestivo.

III.IV. Ecocardiografia

No exame ecocardiográfico realizado em todos os pacientes foi utilizado o mesmo ecógrafo (GE Healthcare, LOGIQ e® compact ultrasound system) e uma sonda de 5,0-7,5 MHz e incluiu uma avaliação transtorácica em modo 2-D, modo-M e Doppler. Todas as medições foram realizadas pelo Dr. Rui Máximo. Nenhum dos gatos incluídos no estudo foi sedado para a realização do exame.

As medições da espessura miocárdica foram obtidas a partir do modo-M, na vista paraesternal direita de eixo longo ao nível das cordas tendíneas, na primeira imagem após o encerramento da válvula mitral, em dois pontos diferentes, no septo interventricular (SIVd) e na parede livre (PLVEd). A fração de encurtamento do VE foi calculada através das medições da espessura do miocárdio na sístole e na diástole obtidas a partir do modo-M. A espessura máxima em segmentos isolados também foi avaliada em modo 2-D na vista paraesternal direita de eixo longo de quatro câmaras ou de eixo curto ao nível dos músculos papilares.

A dimensão do AE foi avaliada através de dois métodos diferentes, o rácio LA:Ao e o LAD. O rácio LA:Ao foi obtido em modo 2-D a partir vista paraesternal direita de eixo curto ao nível da válvula aórtica, na primeira imagem em que a válvula aórtica surge fechada, de modo a calcular o rácio entre o diâmetro do AE e o diâmetro da raiz aórtica. O diâmetro absoluto do AE (LAD) foi medido paralelamente ao annulus mitral, em modo 2-D, a partir da vista paraesternal direita de eixo longo de quatro câmaras. O LAD foi medido em dois pontos temporais: na última imagem antes do encerramento da válvula mitral de modo a obter o

diâmetro do AE mínimo ou sistólico e na última imagem antes da abertura válvula mitral de modo a obter o diâmetro do AE máximo ou diastólico. A partir do diâmetro mínimo e máximo do AE foi calculada a fração de encurtamento do AE (LA-FS%). A função sistólica do AE foi ainda avaliada através do cálculo da fração de ejeção do AE (LA-EF%) a partir dos volumes mínimo e máximo do AE. Os volumes mínimo e máximo do AE foram medidos em modo 2-D na vista paraesternal direita de eixo longo de quatro câmaras através do método biplano área-comprimento. A presença de ecocontraste espontâneo ou de trombo no AE foi registada. A presença e a magnitude da regurgitação da válvula mitral, bem como da turbulência no trato de saída do VE foram avaliadas através do Doppler colorido e Doppler contínuo. A presença de SAM foi avaliada por identificação, através de ecocardiografia 2-D e em modo-M, da movimentação anterior do folheto anterior da válvula durante a sístole. A presença de SAM foi posteriormente confirmada através da observação de turbulência no trato de saída do VE avaliado por Doppler de cores e Doppler contínuo. As velocidades de fluxo aórtico foram obtidas a partir da vista paraesternal direita de eixo longo no trato de saída do VE.

O fluxo transmitral foi avaliado por Doppler pulsátil a partir da vista apical esquerda de quatro e de cinco câmaras com medição do pico de velocidade da onda E, do pico de velocidade da onda A, do rácio E:A, do tempo de relaxamento isovolumétrico (IVRT) e do rácio E:IVRT.

III.V. Análise Estatística

Procedeu-se à análise estatística inferencial baseada na comparação dos parâmetros ecocardiográficos 3 grupos formados: animais saudáveis, animais assintomáticos e animais em congestão. Para tal foi realizado um teste ANOVA. Este teste foi igualmente utilizado para perceber a relação da idade com os resultados obtidos. Na sua sequência foram realizados testes post-hoc de Bonferroni e de Tukey HSD, para identificar as diferenças estatísticas entre os três grupos.

Foram também realizados testes de chi-quadrado para verificação da relação entre as variáveis sexo e raça. As variáveis numéricas foram reportadas como média \pm desvio-padrão, mediana, tendo ainda máximo e mínimo. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$ e um valor tendencialmente significativo para valor $0,1 < p < 0,05$.

III.VI. Resultados

III.VI.I. Caracterização da Amostra

No decorrer do período em estudo, obteve-se uma amostra constituída por 45 gatos. No grupo 1 (saudáveis), foram incluídos 15 animais, no grupo 2 (assintomáticos) 15 animais e no grupo 3 (animais com congestão) outros 15 animais. De entre os 45 gatos estudados, 26 eram machos (57,8%) e 19 eram fêmeas (42,2%), com uma idade média de 8 anos.

Tabela 4- distribuição dos gatos estudados, relativamente ao sexo

	Amostra Estudada	Animais Saudáveis	Animais Assintomáticos	Animais com congestão
Machos	57,8%	53,3%	40%	80%
Fêmeas	42,2%	46,7%	60%	20%

Relativamente à idade dos gatos, verificou-se que a idade mínima foi de um ano de idade e a máxima de 18 anos.

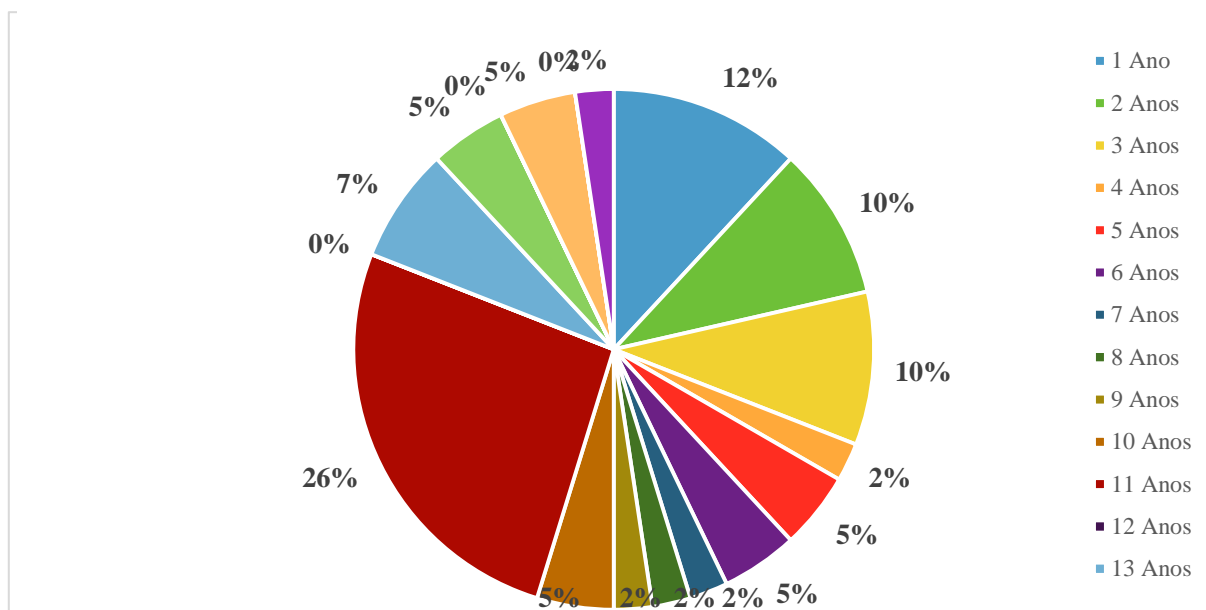
Sendo que a média de idades foi de 8 anos de idade, e idade mais vezes referida foi de 11 anos (24,44 %), seguida de animais com 1 ano de idade (11,11%)

No grupo dos animais saudáveis, os gatos incluídos tinham idades compreendidas entre o 1 e os 14 anos de idade, sendo que a média de idades era de 5,6 anos.

No grupo dos gatos assintomáticos, apresentavam idades compreendidas entre o 1 e os 16 anos de idade, sendo que a média de idade era de 8,8 anos.

No grupo dos gatos com congestão, apresentavam idades compreendidas entre o 1 e os 18 anos de idade, sendo que a média de idade era de 9,6 anos.

Gráfico 7 – Distribuição da frequência relativa dos gatos estudados, em relação à idade.



Os gatos de raça pura, representando 53,33% (24/45) do total da amostra, predominaram em relação aos gatos de raça Europeu Comum (46,67%, 21/45).

De entre as 4 raças puras observadas, as raças Persa e Bosques da Noruega foram as predominantes, representando 28,89% e 13,33%, respectivamente dos gatos estudados (19/45) (Tabela 5).

No grupo dos gatos saudáveis, os gatos de raça pura tiveram maior predomínio (60%, 9/15), sendo o a raça Bosques da Noruega a mais predominante (26,67%, 4/15) comparativamente aos gatos SRD (40%, 6/15).

No grupo dos gatos assintomáticos, os gatos de raça pura representaram 60 % da amostra do grupo assintomático (9/15) comparativamente a 40% (6/15) dos gatos Europeu Comum.

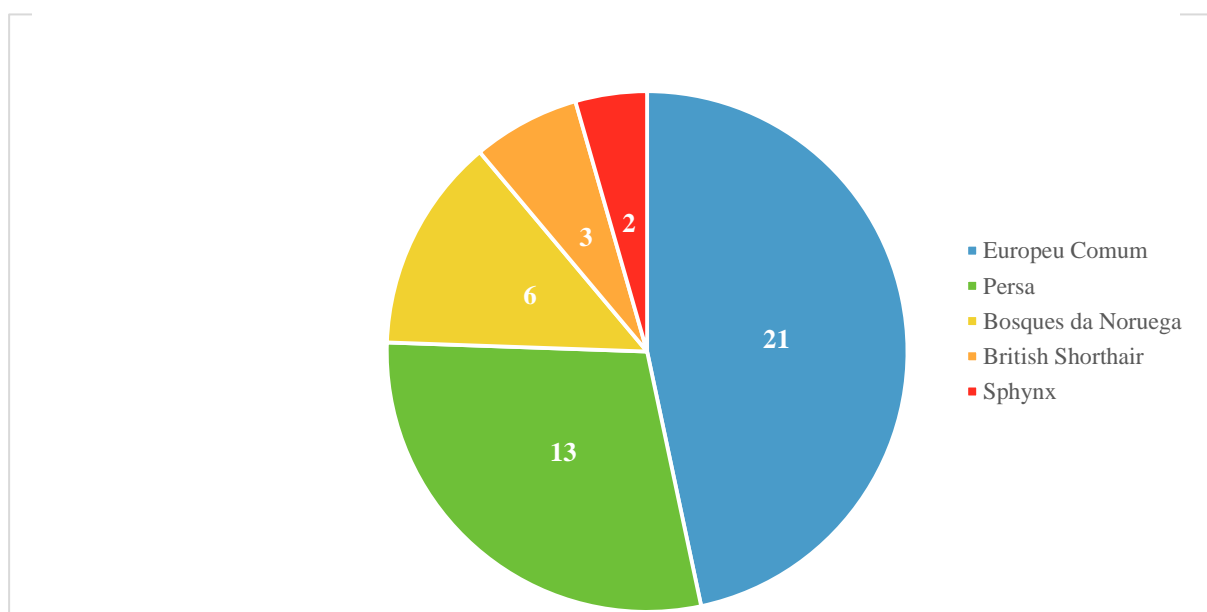
Dos animais de raça pura, a raça Persa foi a mais frequente (53,33%, 8/15).

No grupo dos gatos com congestão, há predominância dos gatos Europeu Comum (60%, 9/15). Das raças puras a mais estudada foi a raça Persa (20%, 3/15).

Tabela 4 – Distribuição relativa dos animais da amostra estudada relativamente à raça.

Raça	Frequência Relativa
Europeu Comum	46,67%
Persa	28,89%
Bosques da Noruega	13,33%
British Shorthair	6,67%
Sphynx	4,44%

Gráfico 8 – Distribuição da frequência relativa da amostra estudada relativamente à raça.



III.VI.II. Variáveis Ecocardiográficas

III.VI.II.I. Fração de encurtamento do átrio esquerdo (LA-FS%)

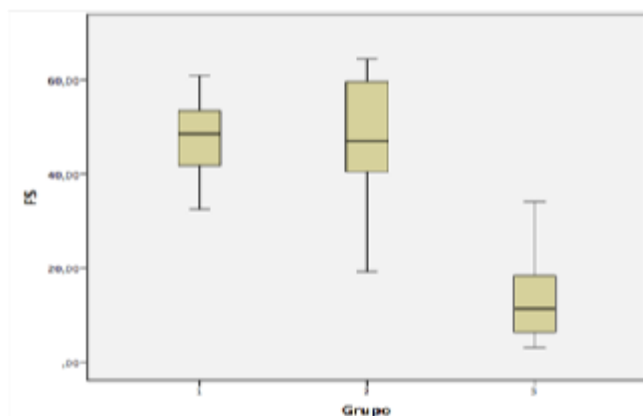
Foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos para o parâmetro FS ($F(2, 42)=47,860$, $p=0,000$). Os testes post-hoc de Tukey HSD indicam que há diferenças significativas entre os Grupos 1 e 3 (diferença média – 34,355, $p=0,000$) e os Grupos 2 e 3 (diferença média – 33,360, $p=0,000$). A diferença entre as médias dos Grupos 1 e 2 para o parâmetro FS não é significativa.

Tabela 5 – Análise comparativa de LA- FS% entre os 3 grupos

			GRUPO 1 Saudáveis	GRUPO 2 Assintomáticos	GRUPO 3 Com Congestão
LA-FS%	Média		48,0327	47,0373	13,6773
	I.C.95% Média	Mínimo	42,9222	39,1644	8,9705
		Máximo	53,1431	54,9102	18,3842
	Desvio Padrão		9,22824	14,21664	8,49952
	Mínimo		32,56	19,25	3,09
	Máximo		61,00	64,65	34,29

O gráfico 9 representa a média de LA-FS% por Grupo, e demonstra graficamente a diferença estatística entre os Grupos 1 e 2 (semelhantes entre si) e o Grupo 3.

Gráfico 9 – Distribuição dos valores médios da fração de encurtamento do átrio esquerdo (LA-FS%) para os diferentes grupos



Grupo 1 - Saudáveis
Grupo 2 - Assintomáticos
Grupo 3 - Com Congestão

III.VI.II.II. Fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-FE%)

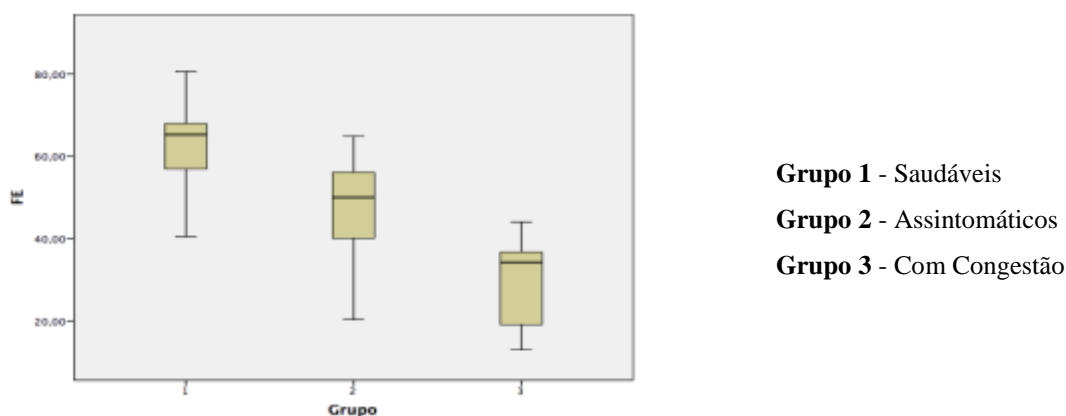
Foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos para o parâmetro LA-FE% ($F(2,42) = 30,285$, $p=0,000$). Os testes post-hoc de Tukey HSD indicam que há diferenças significativas entre os Grupos 1 e 2 (diferença média – 15,6173, $p=0,000$), os Grupos 1 e 3 (diferença média – 33,6853, $p=0,000$) e os Grupos 2 e 3 (diferença média – 18,068, $p=0,000$).

Tabela 6 – Análise comparativa de LA- FE% entre os 3 grupos

			GRUPO 1 Saudáveis	GRUPO 2 Assintomáticos	GRUPO 3 Com Congestão
LA-FE%	Média		62,4013	46,7840	28,7160
	I.C.95% Média	Mínimo	56,6428	38,8396	22,9523
		Máximo	68,1599	54,7284	34,4797
	Desvio Padrão		10,39862	14,34580	10,40786
	Mínimo		40,47	20,28	12,95
	Máximo		80,59	64,84	44,02

O gráfico 10 representa a média de LA-FE% por Grupo, e demonstra graficamente a diferença estatística entre os três Grupos.

Gráfico 10 – Distribuição dos valores médios da fração de ejeção do átrio esquerdo (LA-FE%) para os diferentes grupos



III.VI.II.III. Diâmetro absoluto do átrio esquerdo (LAD)

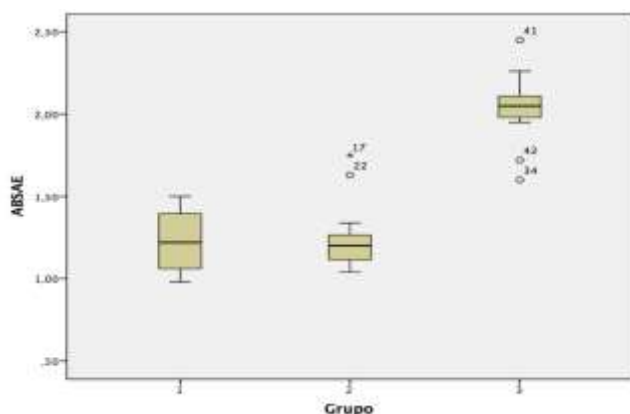
Foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos para o parâmetro LAD ($F(2, 42)=86,278$, $p=0,000$). Os testes post-hoc de Tukey HSD indicam que há diferenças significativas entre os Grupos 1 e 3 (diferença média – 0,8147, $p=0,000$) e os Grupos 2 e 3 (diferença média – 0,7987, $p=0,000$). A diferença entre as médias dos Grupos 1 e 2 para o parâmetro LAD é apenas tendencialmente significativa. ($p=0,972$).

Tabela 8- Análise comparative de LAD entre os 3 grupos

			GRUPO 1 Saudáveis	GRUPO 2 Assintomáticos	GRUPO 3 Com Congestão
LAD	Média		1,2280	1,2440	2,0427
	I.C.95% Média	Mínimo	1,1296	1,1332	1,9297
		Máximo	1,3264	1,3548	2,1556
	Desvio Padrão		0,17761	0,20006	0,20394
	Mínimo		0,98	1,04	1,60
	Máximo		1,50	1,75	2,45

O gráfico 11 representa a média de LAD por Grupo, e demonstra graficamente a diferença estatística entre os Grupos 1 e 2 (semelhantes entre si) e o Grupo 3.

Gráfico 11 – Distribuição dos valores médios do diâmetro absoluto do átrio esquerdo para os diferentes grupos.



Grupo 1 - Saudáveis
Grupo 2 - Assintomáticos
Grupo 3 - Com Congestão

III.VI.II.IV. Rácio LA:Ao

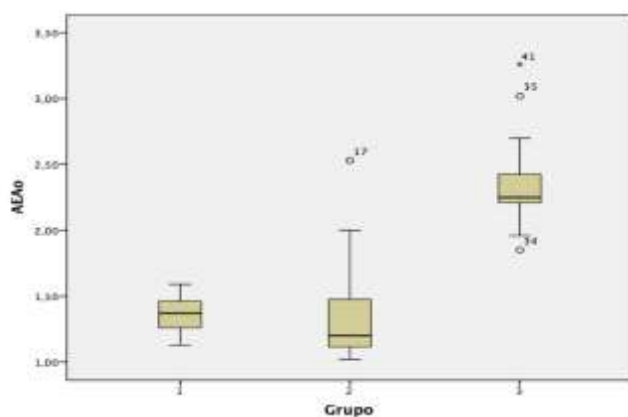
Foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos para o parâmetro LA:Ao ($F(2, 42)=44,841$, $p=0,000$). Os testes post-hoc de Tukey HSD indicam que há diferenças significativas entre os Grupos 1 e 3 (diferença média – 1,009 , $p=0,000$) e os Grupos 2 e 3 (diferença média – 0,979 , $p=0,000$). A diferença entre as médias dos Grupos 1 e 2 para o parâmetro LA:Ao não é significativa. ($p= 0,967$)

Tabela 7 – Análise comparativa de LA:Ao entre os 3 grupos

			GRUPO 1 Saudáveis	GRUPO 2 Assintomáticos	GRUPO 3 Com Congestão
LA:Ao	Média		1,3520	1,3820	2,3613
	I.C.95% Média	Mínimo	1,2741	1,1541	2,1528
		Máximo	1,4299	1,6099	2,5699
	Desvio Padrão		0,14062	0,41153	0,37660
	Mínimo		1,13	1,02	1,85
	Máximo		1,59	2,53	3,26

O gráfico 12 representa a média de LA:Ao por Grupo, e demonstra graficamente a diferença estatística entre Os Grupos 1 e 2 (semelhantes entre si) e o Grupo 3.

Gráfico 12 – Distribuição dos valores médios da relação átrio esquerdo:aorta (LA:Ao) para os diferentes grupos



Grupo 1 - Saudáveis

Grupo 2 - Assintomáticos

Grupo 3 - Com Congestão

III.VI.II.V. Rácio E:IVRT

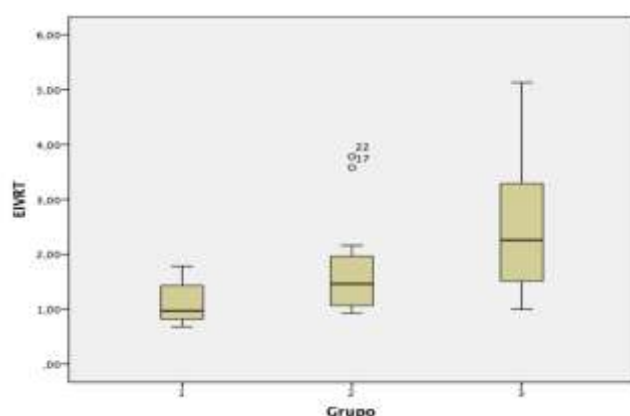
Foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos para o parâmetro E:IVRT ($F(2, 42) = 9,994$, $p=0,000$). Os testes post-hoc de Tukey HSD indicam que há diferenças significativas entre os Grupos 1 e 3 (diferença média – 1,535, $p=0,000$) e os Grupos 2 e 3 (diferença média – 0,967, $p=0,02$). A diferença entre as médias dos Grupos 1 e 2 para o parâmetro E:IVRT não é significativa ($p=0,243$).

Tabela 8 – Análise comparativa de E:IVRT entre os 3 grupos

			GRUPO 1 Saudáveis	GRUPO 2 Assintomáticos	GRUPO 3 Com Congestão
E:IVRT	Média		1,1273	1,6947	2,6620
	I.C.95% Média	Mínimo	,9159	1,1938	1,9299
		Máximo	1,3388	2,1955	3,3941
	Desvio Padrão		0,38179	0,90439	1,32192
	Mínimo		0,68	0,92	1,00
	Máximo		1,78	3,78	5,13

O gráfico 13 representa a média de E:IVRT por Grupo, e demonstra graficamente a diferença estatística entre Os Grupos 1 e 2 (semelhantes entre si) e o Grupo 3.

Gráfico 13 – Distribuição dos valores médios da relação E:IVRT



Grupo 1 - Saudáveis
Grupo 2 - Assintomáticos
Grupo 3 - Com Congestão

III.VI.II.VI. Idade

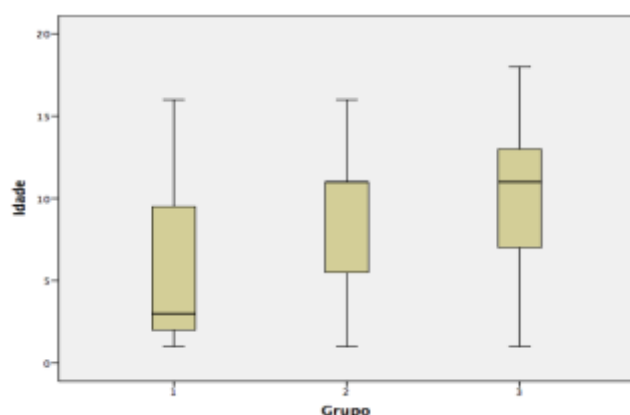
Foram encontradas diferenças tendencialmente significativas entre os três grupos relativamente à idade ao diagnóstico da sua condição clínica ($F(2, 42) = 3,023$, $p=0,06$). Os testes post-hoc de Tukey HSD indicam que há diferenças tendencialmente significativas entre os Grupos 1 e 3 (diferença média – 4,000, $p=0,068$) enquanto as diferenças entre os Grupos 1 e 2, 2 e 3 não são significativas ($p=0,163$ e $p=0,888$, respectivamente).

Tabela 9 – Análise comparativa da Idade ao exame entre os 3 grupos

			GRUPO 1 Saudáveis	GRUPO 2 Assintomáticos	GRUPO 3 Com Congestão
Idade	Média		5,60	8,80	9,60
	I.C.95% Média	Mínimo	2,82	6,48	6,90
		Máximo	8,38	11,12	12,30
	Desvio Padrão		5,026	4,195	4,881
	Mínimo		1	1	1
	Máximo		16	16	18

O gráfico 14 representa a média de idades por Grupo, e demonstra graficamente a diferença estatística entre Os Grupos 1, 2 e 3. Só existem diferenças significativas entre o grupo 1 e 3.

Gráfico 14 – Distribuição dos valores médios da Idade



Grupo 1 - Saudáveis
Grupo 2 - Assintomáticos
Grupo 3 - Com Congestão

IV. Discussão

Este estudo permitiu demonstrar as diversas variações existentes no que diz respeito aos parâmetros ecocardiográficos, quando comparados 3 grupos de animais (um grupo de animais saudáveis, um grupo de animais com CMH mas assintomáticos e outro grupo de gatos com CMH e com um quadro de congestão).

No que diz respeito à raça, foi evidente a prevalência de Europeus comuns (46,67% de todos os animais estudados) em todos os grupos, tal como descrito no estudo de Linney (2014). Contudo contrariamente ao referido nesse mesmo estudo onde referia os Sphynx como os principais afectados pela CMH (quer assintomática, quer com quadro de congestão), neste presente estudo a raça Persa foi a principal afectada pela CMH.

Segundo Riense *et al.*, (2008), Chetboul *et al.*, (2009), existe uma maior prevalência de CMH em machos, e o presente estudo demonstrou essa predominância no grupo de animais com congestão (80% machos). No entanto, no grupo de animais com CMH assintomática houve predominância de fêmeas (60%) face aos machos (40%), o que vai de encontro à sugestão de autores, como Ferasin *et al.*, (2009) que sugerem igual distribuição entre machos e fêmeas, relativamente à predisposição para a doença.

A idade média ao diagnóstico é variável, Riense *et al.* (2008) e Cheboul *et al.*, (2009) mencionam a observação de CMH em gatos de 3 meses até 17 anos de idade, sendo a idade média ao diagnóstico variável, enquanto Kershaw *et al.*, (2012), referem que os gatos afetados na têm entre 5-7 anos. No presente estudo, a idade média ao diagnóstico de pacientes assintomáticos foi de 8 anos e 8 meses, enquanto o diagnóstico dos quadros de congestão foi em média aos 9 anos e 6 meses de idade.

Estes dados vão contra os dados obtidos por Linney *et al.*, (2014) em que a idade média ao diagnóstico de pacientes assintomáticos era de 7 anos e 11 meses, enquanto que no caso dos quadros de congestão o diagnóstico foi obtido em média aos 6 anos e 6 meses de idade.

No que diz respeito às variáveis ecocardiográficas, o presente estudo focou-se no diâmetro do átrio esquerdo (LAD), no rácio átrio esquerdo: aorta (LA:Ao), na fracção de ejeção do átrio esquerdo (LA-FE%), fracção de encurtamento do átrio esquerdo (LA-FS%) e a relação E:IVRT.

O LAD é um dos parâmetros ecocardiográficos mais importantes, especialmente nas cardiomiopatias felinas, uma vez que é essencial no estadiamento da doença e

estabelecimento do prognóstico. É também uma ferramenta de avaliação com quadro respiratório, onde a dilatação atrial esquerda sugere um risco aumentado para o desenvolvimento de ICC. (Smith *et al.*, 2015). Os valores normais de LAD são < 1,6 cm (Payne *et al.*, 2013).

Os valores de LAD obtidos neste estudo variaram entre, 0,98-1,50 cm nos animais saudáveis, 1,04-1,75 cm nos animais assintomáticos, e 1,60-2,45 cm nos animais com congestão.

Os resultados obtidos na medição de LAD foram de encontro ao esperado e defendendo por Linney *et al.*, (2014). No que se refere à diferença entre gatos saudáveis e com congestão foram encontradas diferenças significativas (diferença média – 0,8147, $p=0,000$) e entre os animais assintomáticos e os com congestão (diferença média – 0,7987, $p=0,000$). A diferença entre as os animais saudáveis e os assintomáticos é apenas tendencialmente significativa (diferença média - 0,1600 $p=0,972$). Estes resultados podem ser justificados pelo facto de os animais assintomáticos em estudo terem desenvolvido a doença recentemente e ainda não ter ocorrido remodelação de câmaras cardíacas com aumento do diâmetro do átrio esquerdo, ou pela ausência de medições suficientemente sensíveis de forma a identificar o aumento do átrio esquerdo nos assintomáticos. Além disso, a variável peso não entrou na análise, e sabemos que o peso altera as dimensões das câmaras cardíacas e neste caso do átrio esquerdo (quanto maior o animal, maior a dimensão das câmaras cardíacas), e caso a amostra de animais saudáveis fosse composta por animais maiores do que os animais assintomáticos, é possível que uma eventual diferença significativa pudesse estar mascarada (Haggstrom *et al.*, 2016).

O coeficiente LA/Ao é aplicado, para avaliar a dimensão do átrio esquerdo, sendo o método que fornece informação mais fiável sobre este parâmetro. De acordo com Abbott *et al.*, (2006) e Payne *et al.*, (2013), um coeficiente LA/Ao ≤ 1.5 é considerado normal em gatos.

Os valores de LA:Ao obtidos neste estudo variaram entre, 1,13-1,59 nos animais saudáveis, 1,02-2,53 nos animais assintomáticos, e 1,85-3,26 nos animais com congestão.

Na relação LA:Ao, foram encontradas diferenças significativas entre os animais saudáveis e os animais com congestão (diferença média – 1,009 , $p=0,000$) e os animais assintomáticos e os animais com congestão (diferença média – 0,979 , $p=0,000$). A diferença entre os animais saudáveis e assintomáticos não é significativa. ($p= 0,967$). Ou seja, foram observados aumentos significativos tanto de LAD como da relação LA:Ao nos animais em congestão tal como descrito por Fox *et al.*, (1995) e Smith *et al.*, (2012). Contudo, a ausência

de uma diferença significativa entre os animais saudáveis e os animais assintomáticos sugere que estas medições podem não ser suficientemente sensíveis para identificar o aumento do átrio esquerdo nos animais assintomáticos, tal como descrito anteriormente, ou simplesmente demonstram a semelhança das dimensões do átrio entre os grupos. Segundo Rush *et al.*, (2002), é relevante medir o rácio de LA:Ao, de forma a verificar a dilatação atrial na população de CMH e associa-lo a fatores de pior prognóstico.

A fração de encurtamento (FS%), é uma medida de função, não de contratilidade e é afetada pela pré-carga, pós-carga e contratilidade (Boon *et al.*, 2011; Pariaut *et al.*, 2011; Smith *et al.*, 2012).

Os valores de LA-FS% obtidos neste estudo variaram entre, 32-61% nos animais saudáveis, 19-64% nos animais assintomáticos, e 3-34% nos animais com congestão.

Segundo Linney *et al.*, (2014), não existem diferenças significativas entre animais assintomáticos e com congestão, no que diz respeito aos valores de LA-FS%. Neste estudo, apenas existiram diferenças significativas entre os animais saudáveis e com congestão (diferença média – 34,355, $p=0,000$) e entre os doentes assintomáticos e os animais em congestão (diferença média – 33,360, $p=0,000$). A diferença entre as médias dos animais saudáveis e assintomáticos não foi significativa (diferença média - 0,9953, $p= 0,966$). Estes resultados podem dever-se ao facto da função diastólica dos doentes assintomáticos, ainda não estar afectada devido ao recente desenvolvimento da doença, pouca remodelação cardíaca, ou dever-se à limitação que existe pelo facto destes valores serem obtidos a partir de imagem monodimensional. A ausência de diferenças significativas entre os animais saudáveis e o animais assintomáticos, pode também ser justificada pelo tipo de hipertrofia, uma vez que em casos de hipertrofia moderada e/ou regional não difusa, os valores de FS% podem apresentar-se normais.

Os valores de LA-FE% obtidos neste estudo variaram entre, 40-80% nos animais saudáveis, 20-64% nos animais assintomáticos, e 12-44% nos animais com congestão. Tendo sido para isso, encontradas diferenças significativas entre os três grupos para o parâmetro LA-FE% entre os animais saudáveis e os assintomáticos (diferença média – 15,6173, $p=0,000$), entre os saudáveis e os doentes com congestão (diferença média – 33,6853, $p=0,000$) e também entre os doentes assintomáticos e com congestão (diferença média - 18,068, $p= 0,000$).

No estudo de Linney *et al.* (2014) foram identificadas diferenças significativas na LA-FE% entre gatos saudáveis e com CMH assintomáticos, quando comparados com os gatos

com ICC. Contudo não tiveram resultados significativos nos valores obtidos entre os os animais assintomáticos e saudáveis.

Os dados aqui apresentados apoiam a ideia defendida por Linney *et al.*, (2014) de que este parâmetro permite uma maior diferenciação das alterações atriais presentes em cada uma das fases da CMH, em comparação com o estudo de LA-FS%, e consequentemente é mais apropriado diferenciar animais assintomáticos, de animais em congestão através das alterações de volume avaliadas por LA-FE% do que através das alterações de diâmetro avaliadas por LA-FS%.

Segundo Linney *et al.*, (2014) a LA-FS% tem tendência para ser pouco menor em animais assintomáticos do que em animais saudáveis, e com estes resultados estatisticamente significativos podemos pensar que de facto a função atrial está apenas ligeiramente afectada nesta fase. Os valores obtidos enquadram-se no que era expectável uma vez que por exemplo, nos animais com congestão, o facto dos valores de LA-FE% serem consideravelmente mais baixos uma vez que corresponde a uma baixa função atrial, consequentemente aumento da pressão atrial e pulmonar e aumento da predisposição de desenvolvimento de um quadro de congestão.

O rácio E:IVRT resultante da divisão entre o pico da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico, permite corrigir o efeito do relaxamento ventricular na onda E, tornando-o um parâmetro mais específico na avaliação da pressão de enchimento do VE no final da diástole. Com o aumento da pressão diastólica do AE, a velocidade máxima da onda E aumenta e o IVRT diminui, resultando num aumento do rácio E:IVRT. A presença de um rácio E:IVRT igual ou superior a 2,0 foi considerado um indicador relevante do aumento do risco da morte cardíaca (Payne *et al.*, 2013).

No presente estudo, a maioria dos animais em congestão apresentou um rácio E:IVRT igual ou superior a 2,0.

Os valores de E:IVRT obtidos neste estudo variaram entre, 0,68-1,78 nos animais saudáveis, 0,92-3,78 nos animais assintomáticos, e 1- 5,13 nos animais com congestão.

Foram encontradas diferenças significativas entre os animais saudáveis e os animais com congestão (diferença média – 1,535 , $p= 0,000$) e os animais assintomáticos e os animais com ICC (diferença média – 0,967, $p= 0,02$). A diferença entre as médias dos animais saudáveis e assintomáticos não foi significativa ($p= 0,243$).

Resultados estes que não vão de encontro ao defendido por Linney *et al.* (2014), onde a relação E:IVRT não apresenta diferenças significativas entre grupos.

Podemos concluir que existe um aumento de pressão de enchimento, à medida que existe deterioração da condição dos animais, permitindo que associemos um aumento de E:IVRT à evolução da patologia.

Mais uma vez, podemos explicar a ausência de diferença significativa entre animais assintomáticos e saudáveis por erro nas medições, pela função diastólica dos doentes assintomáticos ainda não estar afectada devido ao recente desenvolvimento da doença, pouca remodelação cardíaca e consequentemente inexistência quer aumento de pressão no AE, quer de aumento do tempo de relaxamento ventricular.

Já nos casos de congestão, o Rácio E:IVRT está, como esperado, aumentado, uma vez que já existe aumento excessivo de pressão no AE, assim como deverá existir aumento do tempo de relaxamento ventricular.

IV.I. Limitações

Dada a natureza retrospectiva do estudo, não foi possível garantir uma padronização relativamente à forma como ocorreu a abordagem ao paciente ou como foi realizada a medição dos parâmetros ecocardiográficos avaliados neste estudo. Para cada paciente apenas o exame ecocardiográfico correspondente à primeira avaliação foi utilizado.

Adicionalmente, alguns pacientes não apresentavam doença cardíaca estabilizada, o que poderá ter influenciado os valores das variáveis clínicas e ecocardiográficas avaliadas.

V. Conclusão

O presente estudo permitiu demonstrar diferentes características funcionais das diferentes fases da Cardiomiopatia Hipertrófica, comparando-as entre si e com os animais saudáveis.

As características das diferentes fases da cardiomiopatia hipertrófica foram avaliadas através de 5 parâmetros ecocardiográficos, associados a dimensões do átrio esquerdo e função diastólica.

Adicionalmente, permitiu confirmar que temos alguns parâmetros ecocardiográficos mais adequados na detecção da passagem de animais saudáveis para animais doentes, mas assintomáticos e de animais assintomáticos para animais em congestão, como descrito em alguns estudos.

A apresentação clínica em pacientes com CMH é bastante variável. Uma proporção elevada de pacientes apresenta uma forma de doença mais ligeira, geralmente assintomática, associada a uma esperança de vida e a características ecocardiográficas semelhante a gatos sem CMH. Por outro lado, alguns pacientes apresentam formas mais graves de CMH com desenvolvimento de ICC ou TEA tendo tempos de sobrevivência mais curtos.

As diversas associações encontradas entre variáveis clínicas e ecocardiográficas, relacionadas com o prognóstico em gatos com CMH e os diferentes parâmetros ecocardiográficos e de avaliação de função diastólica, permitiu reconhecer a sua influência no curso clínico destes pacientes.

Os valores de avaliação de átrio esquerdo e de função diastólica, obtidos a partir da ecocardiografia podem assim influenciar a abordagem ao paciente e o plano terapêutico, e permitirá informar melhorar o dono relativamente ao prognóstico do paciente.

Tendo em conta todos os dados obtidos, os parâmetros mais eficazes na diferenciação entre as diferentes fases da doença são: a avaliação das dimensões do átrio esquerdo (diâmetro e volume) e LA-FE%, uma vez que são muito mais sensíveis do que os métodos ecocardiográficos convencionais para avaliar a função diastólica ou o aumento da pressão na diástole.

A realização de estudos prospetivos que permitam o acompanhamento da evolução clínica e da progressão da doença em pacientes com CMH são necessários, de modo a providenciar mais informação relativamente ao prognóstico associado ao momento de passagem de um quadro assintomático para o desenvolvimento de um quadro congestivo.

Seria também importante, em estudos futuros, o conhecimento no que aos pesos e dimensão corporal diz respeito, uma vez que temos variáveis ecocardiográficas que são peso-dependentes (LAD e LA:Ao), e tendo acesso a essa informação poderíamos interpretar os valores obtidos com a certeza de que factores os influenciaram.

VI. Bibliografia

Abbott, Jonathan A., Maclean, Heidi N. (2006). Two- dimensional echocardiographic assessment of the feline left atrium. *Journal of Internal Medicine*, vol.20, no1,111- 119.

Adin, D.B. & Diley-Poston, L. (2007). Papillary muscle measurements in cats with normal echocardiograms and cats with concentric left ventricular hypertrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(4), 737–741.

Ashrafian, H., Redwood, C., Blair, E. & Watkins, H. (2003). Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends in Genetics*, 19(5), 263–268.

Atkins, C.E., Gallo, A.M., Kurzman, I.D. & Cowen, P. (1992). Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985–1989) [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201, 613–618.

Atkins, C.E. (2007a). Feline Hypertension [versão electrónica]. In Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, pp 142-143.

Atkins, Clarke E. (2007b). Controversies in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy [versão electrónica]. In Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congresso Nacional AVEPA, Barcelona, Spain.

Atkins, Clarke E. (2009). Feline Hypertrophic Cardiomyopathy [versão electrónica]. In Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amsterdam, Netherlands, 23-25 April, pp 6-9.

Bahr, R. (2013). The heart and pulmonary vessels. In D.E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6th edition). (pp.585-607). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Baty, C.J., Malarkey, D.E., Atkins, C.E., DeFrancesco, T.C., Sidley, J. & Keene, B.W. (2001). Natural history of hypertrophic cardiomyopathy and aortic thromboembolism in a family of Domestic Shorthair cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, 595-599.

Bédard, C., Lanevski-Pietersma, A. & Dunn, M. (2007). Evaluation of coagulation markers in the plasma of healthy cats and cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Veterinary Clinical Pathology*, 36(2), 167-172.

Benigni, L, Morgan, N. & Lamb, C.R. (2009). Radiographic appearance of cardiogenic pulmonary oedema in 23 cats. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 9–14.

Bishop, S.P. (2004). Canine and Feline Cardiomyopathy [versão electrónica]. In Proceedings of the 55th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologist & 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Pathology.

Blass, K.A., Schober, K.E., Li, X., Scansen, B.A. & Bonagura, J.D. (2014). Acute effects of ivabradine on dynamic obstruction of the left ventricular outflow tract in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), 838–846.

Blois, S.L. & Holmberg, D.L. (2008). Cryohypophysectomy used in the treatment of a case of feline acromegaly. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 49, 596-600.

Bonagura, J.D. (2000). Feline echocardiography. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2, 147–151.

Bonagura, J.D. (2007). Drugs used in the management of cardiovascular disease. Comunicação apresentada no North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, EUA.

Bonagura, J.D. (2010). Feline cardiomyopathies. In V.L.Fuentes, L.R. Johnson & S. Dennis (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*. (2nd ed.). (pp. 220-236). Dorset, UK: BSAVA.

Bonagura, J.D. & Fuentes, V.L.(2015). Echocardiography. In J.S. Mattoon & T.G. Nyland (Eds.), *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. (3rd ed.). (pp.217-331). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Boon, J.A. (2011). Evaluation of size, function, and hemodynamics. In J.A. Boon (Ed.), *Veterinary Echocardiography*. (2nd ed.). (pp. 153-266). Oxford: Wiley-Blackwell.

Boon, J.A. (2011a). Myocardial diseases. In J.A. Boon (Ed.), *Veterinary Echocardiography*. (2nd ed.). (pp. 359-410). Oxford: Wiley-Blackwell.

Boswood, Adrian (2008). Blood tests in cardiac disease patients [versão electronica]. In Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amsterdam, Netherlands, 24-26 April.

Boswood, Adrian (2008a). Heart failure management; the use of diuretics vasodilators and inotropes [Abstracts]. In Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amsterdam, Netherlands, pp 45-47.

Boswood, Adrian (2009). Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *Journal of Veterinary Cardiology*, vol.11, no 1, 23-32.

Bowles, D.B., Coleman, M.G. & Harvey, C.J. (2010). Cardiogenic arterial thromboembolism causing non-ambulatory tetraparesis in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(2), 144–150.

Bright, J.M., Golden, A.L., Gompf, R.E., Walker, M.A. & Toal, R.L. (1991). Evaluation of the calcium channel-blocking agents diltiazem and verapamil for treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(5), 272-282.

Brizard, D., Amberger, C., Hartnack, S., Doherr, M.G. & Lombard, C. (2009). Phenotypes and echocardiographic characteristics of a European population of domestic shorthair cats with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, 151, 529–538.

Braunwald, E. (2008). Biomarkers in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 358, 2148-2159.

Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, et al. (2007). Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Med*, (21),542–558.

Campbell, F.E., & Kittleson, M.D. (2007). The effect of hydration status on the echocardiographic measurements of normal cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 1008–1015.

Caro, A. (2008). Feline hypertrophic cardiomyopathy [versão electrónica]. In Proceedings of the Southern European Veterinary Conference, Barcelona, Spain.

Carter, T.D., Pariaut, R., Snook, E., Evans, D.E. (2008). Multicentric lymphoma mimicking decompensated hypertrophic cardiomyopathy in a cat [case report]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 22, no6, 1345-1347.

Carr, A.P., & Egner, B. (2009). Blood pressure in small animals- part 2*: hypertension - target organ damage, heart and kidney. *Europ J Comp Anim Pract*, 19(1), 1–5.

Casals, G., Ros, J., Sionis, A., Davidson, M.M., Morales-Ruiz, M. & Jime, W. (2009). Hypoxia induces B-type natriuretic peptide release in cell lines derived from human cardiomyocytes. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Phisiology*, 297, 550–555.

Casamian, Domingo (2009). Cardiovascular effects of systemic or endocrine disease [versão electrónica]. In Proceedings of Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEAP, Barcelona, Spain, 2-4 October.

Cesta, M.F., Baty, C.J., Keene, B.W., Smoak, I.W. & Malarkey, D.E. (2005). Pathology of End-stage Remodeling in a Family of Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Veterinary Pathology*, 467, 458–467.

Cheboul, V., Bolt, S., Sampedrano, C. C., Thibaud, J-L., Grande, N., Tissier, R., Brunneval, P., Gaschen, F., Gouni, V., Nicolle, A. P., Pouchelon, J-L. (2006). Tissue Doppler Imaging for detection of radial and longitudinal myocardial dysfunction in a family of cats affected by dystrophin-deficient hypertrophic muscular dystrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 20, no3, 640-647.

Chetboul, V., Sampedrano, C.C., Gouni, V., Nicolle, A.P. & Pouchelon, J.L. (2006a). Two-dimensional color tissue doppler imaging detects myocardial dysfunction before occurrence of hypertrophy in a young maine coon cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47(3), 295-300.

Chetboul, V. & Biourge, V. (2009). Acquired cardiovascular diseases in cats: the influence of nutrition. In P. Pibot, V. Biourge & D.A. Elliott (Eds.), *Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition*. (pp. 324-354).

Chetboul, Valérie & Biourge, Vincent (2009a). Feline Cardiomyopathy [versão electrónica]. In Pibot., Biourge V. and Elliott D.A. (Eds.), *Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition* (pp. 332-338).

Chetboul, Valérie & Biourge, Vincent (2009b). Feline Cardiomyopathy [versão electrónica]. In Pibot., Biourge V. and Elliott D.A. (Eds.), *Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition* (pp. 325-328).

Chetboul, Valérie (2010). Evidence-Based Medical Therapy of the Feline Cardiac Diseases [versão electrónica]. In Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Association Congress, Geneva, Switzerland, 2-5 January.

Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011). Hypertrophic cardiomyopathy. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp. 103-175). Oxford: Wiley-Blackwell.

Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011a). Arrhythmias and Other Electrocardiographic Abnormalities. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp.51-67). Oxford: Wiley-Blackwell.

Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011b). Arterial Thromboembolism. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp. 304-322). Oxford: Wiley-Blackwell.

Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011c). Cardiac biomarkers. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp. 69- 75). Oxford: Wiley-Blackwell.

Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011d). Congestive heart failure. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp. 257-302). Oxford: Wiley-Blackwell.

Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011e). Echocardiography. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp.51- 67). Oxford: Wiley-Blackwell.

Côté, E., MacDonald, K.A., Meurs, K.M. & Sleeper, M.M. (2011f). Systemic Hypertension. In E. Côté, K.A. MacDonald, K.M. Meurs, & M.M. Sleeper (Eds.), *Feline Cardiology*. (pp. 325-339). Oxford: Wiley-Blackwell.

Critoph, C.H., Pantazis, A., Esteban, M.T.T., Salazar-Mendiguchia, J., Pagourelas, E.D., Moon, J.C. & Elliott, P.M. (2014). The influence of aortoseptal angulation on provokable left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy.

Davis, Harold (2005). Nursing management of the acute congestive heart failure patient [versão electronica]. In Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 8-12 January, pp 176-177.

DeFrancesco T.C., Gebhardt K., Atkins C.E., Moore D.T. & Keene B.W. (2005). Clinical outcome of feline hypertrophic cardiomyopathy with and without concurrent left ventricular outflow tract obstruction [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 406.

De Madron, E. (2015a). Assessment of Diastolic function. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. De Madron (Eds.), *Clinical Echocardiography of the dog and cat*. (pp.127-138). St. Louis, Missouri: Elsevier.

De Madron, E. (2015b). Evaluation of feline cardiomyopathies. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. De Madron (Eds.), *Clinical Echocardiography of the dog and cat*. (pp.207-228). St. Louis, Missouri: Elsevier.

De Madron, E. (2015c). Global left ventricular systolic function assessment. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. De Madron (Eds.), *Clinical Echocardiography of the dog and cat*. (pp. 111-125). St. Louis, Missouri: Elsevier

De Madron, E. (2015d). Normal echocardiographic values: TM, 2D, and doppler spectral modes. In V. Chetboul, C. Bussadori & E. De Madron (Eds.), *Clinical Echocardiography of the dog and cat*. (pp. 21-37). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Ferasin, L., Sturgess, C.P., Cannon, M.J., Caney, S.M.A, Gruffydd-Jones, T.J. & Wotton, P.R. (2003). Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994- 2001). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5, 151-159.

Ferasin, L. (2009a). Feline myocardial disease 1: Classification, Pathophysiology and Clinical Presentation. *J Feline Med Surg*, 11(3),3-13.

Ferasin, L. (2009b). Feline myocardial disease 2: diagnosis, prognosis and clinical management. *J Feline Med Surg*, 11(3),183–94.

Ferasin, L. (2012). Feline cardiomyopathy. *In Practice*, 34, 204-213.

Finocchiaro, G., Knowles, J.W., Pavlovic, A., Perez, M., Magavern, E., Sinagra, G., Haddad, F. & Ashley, E.A. (2014). Prevalence and clinical correlates of right ventricular dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 113(2), 361–367.

Fox, P.R., Liu, S.K. & Maron, B.J. (1995). Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation*, 92, 2645-2651.

Fox, P.R. (1999). Feline cardiomyopathies. In P. R. Fox, D. Sisson & N.S. Moïse (Eds.), *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. (2nd ed.). (pp. 621-667). Philadelphia: W.B. Saunders.

Fox, P.R. (2003). Hypertrophic cardiomyopathy: clinical and pathologic correlates. *Journal of Veterinary Cardiology*, vol.5, no2, 39-45.

Fox, P.R. (2003a). Prospective, double-blinded, multicenter evaluation of chronic therapies for feline diastolic heart failure: interim analysis [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 398.

Fox, Philip R. (2006). Feline Heart Disease- new perspectives [versão electrónica]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference*, Orlando, Florida, pp 208-210.

Fox, P.R. (2007). Morphologic and functional correlates of clinical cardiovascular disease [versão electrónica]. In Proceedings of the 58th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologist & 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Pathology.

Fox, Philip R. (2007a). Managing feline heart diseases – an evidence based approach [versão electrónica]. In Proceedings of the 32nd World Small Animal Veterinary Association Annual Congress, Sydney, Australia.

Fuentes, V.L. (2002). Feline Cardiomyopathy [versão electrónica]. In Proceedings of the 26th Ohio State University Symposium: Small Animal Cardiology.

Fuentes, V.L. (2003). Diastolic function-is this the key to successful management of many feline cardiomyopathies? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 5, 51- 56.

Fuentes, V.L. (2007). Management of feline heart failure [versão electrónica]. In Proceedings of the 61nd International Congress of the Italian Association of Companion animal Veterinarians, Rimini, Italy.

Fuentes, V.L. (2008). Echocardiography and doppler ultrasound. In L.P. Tilley, F.W.K. Smith Jr., M.A. Oyama, M.M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology*. (4th ed.). (pp. 78-98). St.Louis, Missouri: Saunders.

Fuentes, V.L. (2009). Management of Feline Myocardial Disease. In: Bonagura, J.D. & Twedt, D.C. (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (pp. 809-814). St. Louis, Missouri: Saunders.

Fuentes, V.L. (2012). Arterial thromboembolism: risks, realities and a rational first-line approach. *J Feline Med Surg*, 14(459),459-470.

Fuentes, V.L. & Schober, K.E. (2014). Feline myocardial disease. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds.) *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (pp. 804-810). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Gersh, B.J., Maron, B.J., Bonow, R.O. (2011). ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/ AmericanHeart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 124, 2761-2796.

Glaus, Tony M. & Wess, Gerhard (2010). Congestive heart failure in cats – When HCM is not HCM [versão electrónica]. In Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Association Annual Congress, Geneva, Switzerland, 2-5 June.

Gouni, V., Chetboul, V., Pouchelon, J., Sampedrano, C.C., Maurey, C. & Lefebvre, H.P. (2008). Azotemia in cats with feline hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and relationships with echocardiographic variables. *Journal of Veterinary Cardiology*, 10, 117-123.

Green, Henry W. (2008). Feline cardiomyopathy: what do we do for therapy of thromboembolic complication [versão electrónica]. In Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 19-23 January, pp 211-213.

Green, Henry, W. (2008a). New test for feline cardiomyopathies [versão electrónica]. In Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 13-27 January, pp 216-217.

Grothues, F., Smith, G.C., Moon, J.C., Bellenger, N.G., Collins, P., Klein, H.U. & Pennell, D.J. (2002). Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *American Journal of Cardiology*, 90, 29-34.

Gundler, S., Tidholm, A., & Häggstorm, J. (2008). Prevalence of myocardial hypertrophy in a population of asymptomatic Swedish Maine Coon cats. *Acta Vet Scand*, 50(22).

Gwathmey, J.K., Warren, S.E., Briggs, G.M., Copelas, L., Feldman, M.D., Phillips, P.J., Callahan, M., Schoen, F.J., Grossman, W. & Morgan, J.P. (1991). Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Clinical Investigation*, 87, 1023-1031.

Harris, S.P., Bartley, C.R., Hacker, T.A., McDonald, K.S., Douglas, P.S., Greaser, M.L., Powers, P.A. & Moss, R.L. (2002). Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac myosin binding protein-C knockout mice. *Circulation Research*, 90(5), 594–601.

Hogan, D.F. (2014). Arterial Thromboembolism. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds.) *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. (pp. 811-815). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Hoit, B.D. (2014). Left atrial size and function: role in prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(6), 493–505.

Hsu, A., Kittleson, M.D., & Paling, A. (2009). Investigation into the use of plasma NT-proBNP concentration to screen for feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol*, 11(1), 63–70.

Hyun, C. (2011). Cardiac biomarkers in small animal practice - can we detect heart disease with blood samples? Comunicação apresentada no 36th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA, Jeju, Korea.

Jung, S.W. & Kittleson, M.D. (2011). The effect of atenolol on NT-proBNP and Troponin in asymptomatic cats with severe left ventricular hypertrophy because of hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1044–1049.

Kalogeris, T., Bao, Y. & Korthuis, R.J. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species: A double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biology*, 2, 702–714.

Kass, D.A., Wolff, M.R., Ting, C.T., Liu, C.P., Chang, M.S., Lawrence, W. & Maughan, W.L. (1993). Diastolic compliance of hypertrophied ventricle is not acutely altered by pharmacologic agents influencing active processes. *Annals of Internal Medicine*, 119, 466–473.

Kershaw, O., Heblinski, N., Lotz, F., Dirsch, O., & Gruber, A.D. (2012). Diagnostic value of morphometry in feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Comp Path*, 147(1), 73–83.

Khoo, C.W., Krishnamoorthy, S., Lim, H.S. & Lip, G.Y.H. (2011). Assessment of left atrial volume: a focus on echocardiographic methods and clinical implications. *Clinical Research in Cardiology*, 100(2), 97–105.

Khor, K.H., Campbell, F.E., Owen, H., Shiels, I.A. & Mills, P.C. (2014). Myocardial collagen deposition and inflammatory cell infiltration in cats with pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy. *The Veterinary Journal*, 203(2), 161-168.

Kienle, R.D. (2008) Feline Cardiomyopathy. In: L.P. Tilley, J.F.W.K. Smith, M.A. Oyama, & M.M Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology* (1st Ed, pp.151-172). St. Louis, Missouri: Saunders.

Kittleson, M.D. & Kienle, R.D. (1998). Hypertrophic Cardiomyopathy. In: *Small Animal Cardiovascular Medicine* (pp. 347-362). Davis, California: MosbyInc.

Kittleson, M.D., Meurs, K.M., Munro, M.J., Kittleson, J.A., Liu, S., Pion, P.D., & Towbin, J.A. (1999). Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats: an animal model of human disease. *J Am Heart Assoc*, 99(24), 3172–3180.

Kittleson, M.D. (2005). Feline myocardial disease. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6^aEd., pp. 1082-1103). St. Louis, Missouri: Saunders.

Koffas, H., Dukes-McEwan, J., Corcoran, B.M., Moran, C.M., French, A., Sboros, V., et al. (2006). Pulsed tissue doppler imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Med*, 20(1),65.

Kraus M., Gelzer, A.R.,Moise, N.S., Rishiw. M. (2009). Effect of transvenous electrical cardioversion on plasma cardiac troponin I concentration in horses with atrial fibrillation. *J Vet Intern Med*, 23(5), 1103-7

Kwon, D.H., Smedira, N.G., Popovic, Z.B., Lytle, B.W., Setser, R.M., Thamilarasan, M., Schoenhagen, P., Flamm, S.D., Lever, H.M. & Desai, M.Y. (2009). Steep left ventricle to aortic root angle and hypertrophic obstructive cardiomyopathy: study of a novel association using three-dimensional multimodality imaging. *Heart*, 95, 1784–1791.

Lalor, S.M., Connlly, D.J., Elliot, J., Syme, H.M. (2009). Plasma concentrations of natriuretic peptides in normal cats and cats normotensive and hypertensive cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, vol.11, no 1, 71-79.

Langhorn, R., Tarnow, I., Willesen, J.L., Kjelgaard-Hansen, M., Skovgaard, I.M. & Koch, J. (2014). Cardiac troponin I and T as prognostic markers in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1485-1491.

Laste, N.J. & Harpster, N.K. (1995). A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism: 1977-1993. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31 (6), 492-500.

Linney, C.J., Dukes-McEwan, J., Stephenson, H.M., López-Alvarez, J.L. & Fonfara, S. (2014). Left atrial size, atrial function and left ventricular diastolic function in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Small Animal Practice*, 55, 198-206.

Longeri, M., Ferrari, P., Knafelz, P., Mezzelani, A., Marabotti, A., Milanesi, L., et al. (2013). Myosin-binding protein C DNA variants in domestic cats (A31P, A74T, R820W) and their association with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Med*, 3 (27),275–285.

MacDonald, K.A., Kittleson, M.D., Larson, R.F., Kass, P., Klose, T., & Wisner, E.R. (2006). The effect of ramipril on Left ventricular mass, myocardial fibrosis, diastolic function, and plasma neurohormones in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy without heart failure. *J Vet Intern Med*, 20(5),1093.

MacDonald, K.A., Kittleson, M.D., & Kass, P.H. (2008). Effect of spironolactone on diastolic function and left ventricular mass in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, (22),335–341.

MacDonald, K. (2008b). Essential tools for diagnosis of feline heart disease and heart failure. Comunicação apresentada no 62nd International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Itália.

MacDonald, K. (2008c). In- depth assessment of the diagnosis and treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy, with an emphasis on Maine Coon cats. Comunicação apresentada no 62nd International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Itália.

MacDonald, K. (2008d). Understanding the dreaded clot: pathophysiology and treatment of feline cardiogenic arterial thromboembolism. Comunicação apresentada no 62nd International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Itália.

MacDonald, K.A. (2010). Myocardial disease: Feline. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Volume 2. (7th ed). (pp. 1328-1335). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Marian, A.J., Salek, I. & Lutucuta, S. (2001). Molecular genetics and pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva Medica*, 92, 435-451.

Maron, M.S., Olivotto, I., Betocchi, S., Casey, S.A., Lesser, J. R., Losi, M.A., Cecchi, F. & Maron, B.J. (2003). Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 348(4), 295– 303.

Mattioli, A.V., Sansoni, S., Lucchi, G.R. & Mattioli, G. (2000). Serial evaluation of left atrial dimension after cardioversion for atrial fibrillation and relation to atrial function. *The American Journal of Cardiology*, 85, 832-836.

McGrath, M.F., de Bold, M.L. & de Bold, A.J. (2005). The endocrine function of the heart. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 16, 469-477.

Meurs, K.M., Sanchez, X., David, R.M., Bowles, N.E., Towbin, J.A., et al. (2005). A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*, 14,3587-3593.

Meurs, K.M., Norgard, M.N., Ederer, M.M., Hendrix, K.P., Kittleson, M.D. (2007). A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy [versão electrónica]. *Genomics*, vol. 90, 261-264.

Mooney, C.T. & Peterson, M.E. (2004). Feline Hyperthyroidism. In: *British Small Animal Veterinary Association Manual of Canine and Feline Endocrinology (3ª Ed., pp. 95-111).*

Moore, K.E., Morris, N., Dhupa, N., Murtaugh, R.J. & Rush, J.E. (2000). Retrospective study of streptokinase administration in 46 cats with arterial thromboembolism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 10, 245-257.

Mucha, C.J. (2009) Therapeutic in heart disease. Comunicação apresentada no 34th World Small Animal Veterinary Congress, São Paulo, Brasil.

Muhlbauer, M.C. & Kneller, S.K. (2013). Thorax. In M.C. Muhlbauer & S.K. Kneller (Eds.), *Radiography of the Dog and Cat: Guide to Making and Interpreting Radiographs* (pp.275-376). Oxford: Wiley-Blackwell.

Nishikimi, T., Maeda, N. & Matsuoka, H. (2006). The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovascular Research*, 69, 318–328.

Ogino, K., Ogura, K., Kinugawa, T., Osaki, S., Kato, M., Furuse, Y., Kinugasa, Y., Tomikura, Y., Igawa, O., Hisatome, I., Shigemasa, C. (2004). Neurohumoral profiles in patients with hypertrophic cardiomyopathy: differences to hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation Journal*, 68, 444–450.

Olivotto, I., Maron, B.J., Appelbaum, E., Harrigan, C.J., Salton, C., Gibson, C. M., Udelson, J.E., O'Donnell, C., Lesser, J.R., Manning, W.J. & Maron, M. S. (2010). Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 106, 261–267.

Olivotto, I., Cecchi, F., Poggesi, C. & Yacoub, M.H. (2012). Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy an individualized approach to clinical staging. *Circulation: Heart Failure*, 5, 535–546.

Oyama, M. (2011). Cardiac blood tests in cats. *Today's Veterinary Practice*, 1(2), 15-19.

Ouzounian, M., Lee, D.S. & Liu, P.P. (2008). Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nature Clinical Practice*, 5(7), 375–386

Paige, C.F., Abbott, J.A., Elvinger, F., & Pyle, P.R. (2009). Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *J Am Vet Med Assoc*, 234,1398-1403.

Payne, J., Fuentes, V.L., Boswood, A., Connolly, D., Koffas, H., & Brodbelt, D. (2010). Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005). *J Small Anim Pract*, 51(10),540–7.

Payne, J.R., Borgeat, K., Connolly, D.J., Boswood, A., Dennis, S., Wagner, T., et al. (2013). Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 27(6), 1427–36.

Peterson, E.N., Moïse, N.S., Brown, C.A., Erb, H.N., & Slater, M.R. (1993). Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(3),183-189.

Prošek, R., Sisson, D.D., Oyama, M.A., Biondo, A.W., & Solter, P. (2004). Measurements of plasma endothelin immunoreactivity in healthy cats and cats with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 18, 826-830.

Prošek, R. & Ettinger, S.J. (2010). Biomarkers of cardiovascular diseases. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Volume 2. (7th ed). (pp. 1187-1196). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Ramsey, C.C., Riepe, R.D., Macintire, D.K. & Burney, D.P. (1996). Streptokinase: a practical thrombus buster? In Veterinary Emergency & Critical Care Society (Ed.), *Proceedings of the International Veterinary Emergency Critical Care Society*, San Antonio, Texas, 15th-18th September 1996, pp. 225-228.

Reef, V. (2007). New techniques in cardiovascular ultrasound [versão electrónica]. In *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference, Barcelona, Spain*.

Reynolds, C.A., Oyama, M.A., Rush, J.E., Rozanski, E.A., Singletary, G.E., Brown, D.C., Cunningham, S.M., Fox, P.R., Bond, B., Adin, D.B., Williams, R.M., MacDonald, K.A., Malakoff, R., Sleeper, M.M., Schober, K.E., Petrie, J.P. & Hogan, D.F. (2010). Perceptions of quality of life and priorities of owners of cats with heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1421–1426.

Richard, P., Villard, E., Charron, P., Isnard, R. (2006). The Genetic Bases of Cardiomyopathies. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no 9, 79- 89.

Riedesel, D.H. & Knight, D.H (2006). Atividade mecânica do coração. In: W.O Reece, (Ed), *Fisiologia dos Animais Domésticos* (12^a Ed., pp. 208-228). Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A.

Riesen, S.C., Kovacevic, A., Lombard, C.W., Amberger, C.(2008). Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005 [versão electronica]. *European Journal of Companion Animal Practice*, vol 18, no1, 15-20.

Rishniw, M. & Thomas, W.P. (2002). Dynamic right ventricular outflow obstruction: a new cause of systolic murmurs in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 547– 552.

Rishniw, M. & Pion, P.D. (2011). Is treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy based in science or faith? A survey of cardiologists and a literature search. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, 487–497.

Rush, J.E., Freeman, L.M., Fenollosa, N.K., & Brown, D.J. (2002). Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990 – 1999). *J Am Vet Med Assoc*, 220,202-207.

Russo, C., Hahn, R.T., Jin, Z., Homma, S., Sacco, R.L. & Tullio, M.R.D. (2010). Comparison of echocardiographic single-plane versus biplane method in the assessment of left atrial volume and validation by real time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23(9), 954–960.

Sampedrano, C.C., Chetboul, V., Gouni, V., Audrey, P.N., Pouchelon, J.L, & Tissier, R. (2006). Systolic and diastolic myocardial dysfunction in cats with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension. *J Vet Intern Med*, 20,1106-1115.

Sampedrano, C.C., Chetboul, V., Mary, J., Tissier, R., Abitbol, M., Serres, F., Gouni, V., Thomas, A. & Pouchelon, J.L. (2009). Prospective echocardiographic and tissue Doppler imaging screening of a population of Maine Coon cats tested for the A31P mutation in the Myosin-Binding Protein C gene: a specific analysis of the heterozygous status. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 91-99.

Sato, Y., Taniguchi, R., Nagai, K., Makiyama, T., Okada, H., Yamada, T., Matsumori, A. & Takatsu, Y. (2003). Measurements of cardiac troponin T in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 89, 659-660.

Scherk, Margie (2009). Update on feline hyperthyroidism [versão electrónica]. In Proceedings of the 62nd International Congress of the Italian association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italy, 29-31 May.

Schober, K.E. (2005). Biochemical markers of cardiovascular disease. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), Textbook of Veterinary Internal Medicine (6^aEd., pp. 940-947). St. Louis, Missouri: Saunders.

Schober, K.E. & Maerz, I. (2006). Assessment of left atrial appendage flow velocity and its relation to spontaneous echocardiographic contrast in 89 cats with myocardial disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 120–130.

Schober, K.E., Maerz, I., Ludewig, E., & Stern, J.A. (2007). Diagnostic accuracy of electrocardiography and thoracic radiography in the assessment of left atrial size in cats: comparison with transthoracic 2-dimensional echocardiography. *J Vet Intern Med*, 21(4),709.

Schober, K.E., Hart, T.M., Stern, J.A., Li, X., Samii, V.F. Zekas, L.J. et al. (2010). Detection of congestive heart failure in dogs by doppler echocardiography. *J vet Intern Med*, 24,1358-1368.

Schober, K.E., & Todd, A. (2010a). Echocardiographic assessment of left ventricular geometry and the mitral valve apparatus in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol*, 12(1), 1–16.

Schober, K.E., Zientek, J., Li, X., Fuentes, V.L., & Bonagura, J.D. (2013). Effect of treatment with atenolol on 5-year survival in cats with preclinical (asymptomatic) hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol*, 15,93-104.

Schober, K.E., Wetli, E. & Drost, W.T. (2014). Radiographic and echocardiographic assessment of left atrial size in 100 cats with acute left-sided congestive heart failure. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 55(4), 359–367.

Schober, K.E., Savino, S.I., Yildiz, V. (2016). Right ventricular involvement in feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* (2016)

Schoeman, J.P. (1999). Feline distal aortic thromboembolism: a review of 44 cases (1990- 1998) [abstract]. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1, 221-231.

Sherrid, M.V. (2006). Pathophysiology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*, 49, 123-151.

Shinohara, Nako, MacGregor, J.M., Calo, A., Rush, J.E., Penninck, D.G., Knoll, J.S. (2005). Presumptive primary cardiac lymphoma in a cat causing pericardial effusion. *Journal of Veterinary Cardiology*, vol.7, no 1, 65-69

Sisson, D.D. (2004). Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 34, 1105–1126.

Smith, S.A., Tobias, A.H., Jacob, K.A., Fine, D.M. & Grumbles, P.L. (2003). Arterial Thromboembolism in Cats: Acute Crisis in 127 Cases (1992–2001) and Long-Term Management with Low-Dose Aspirin in 24 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 73-83.

Smith, S. & Dukes-McEwan, J. (2012). Clinical signs and left atrial size in cats with cardiovascular disease in general practice. *Journal of Small Animal Practice*, 53(1), 27–33.

Smith F.W., Tilley, L.P., Oyama, M.A., Sleeper, M.M. (2015). *Manual of Canine and Feline Cardiology* (5th Edition) (pp.84-89). Elsevier Saunders.

Solter, Philip F. (2007). Clinical biomarkers of cardiac injury and disease [versão electrónica]. In Proceedings of the 58th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists & 42nd Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology, Savannah, Georgia, USA.

Stephenson, R.B. (2013). Integrated cardiovascular responses. In B.G. Klein (Ed.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (5^a Ed., pp. 252-262). St. Louis, Missouri: Saunder.

Stokol, T., Brooks, M., Rush, J.E., Rishniw, M., Erb, H., Rozanski, E., et al. (2008). Hypercoagulability in cats with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, (22),546–552.

Syme, H.M. (2007). Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *Vet Clin Small Anim*, 37(4),723–43, VI.

Tablin, F., Schumacher, T., Pombo, M., Marion, C.T., Huang, K., Norris, J.W., et al. (2014). Platelet activation in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 28(2),411–8.

Taillefer, M. & Fruscia, R.D. (2006). Benazepril and subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy: a prospective, blinded, controlled study. *The Canadian Veterinary Journal*, 47, 437-445.

Thrall, D.E. (2013). The canine and feline lung. In D.E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6th edition). (pp.608-631). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Taugner, F.M. (2001). Stimulation of the renin-angiotensin system in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Comp Path*, 125(2-3),122–9.

Thompson, Jennifer (2004). Management of hypertension in a geriatric cat effusion. *The Canadian Veterinary Journal*, vol. 45, nº5, pp 427-429

Trehieu-Sechi, E., Tissier, R., Gouni, V., Misbach, C., Petit, A.M.P., Balouka, D., Sampedrano, C.C., Castaignet, M., Pouchelon, J.L. & Chetboul, V. (2012). Comparative Echocardiographic and Clinical Features of Hypertrophic Cardiomyopathy in 5 Breeds of Cats: A Retrospective Analysis of 344 Cases (2001-2011). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 532–541.

Virmani, R. (2004). Pathology of Cardiomyopathies in Man [versão electrónica]. In Proceedings of the 55th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologist & 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Pathology.

Wagner, T., Fuentes, V.L., Payne, J.R., McDermott, N. & Brodbelt, D. (2010). Comparison of auscultatory and echocardiographic findings in healthy adult cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 171–182.

Ware, A.W. (2009). Cardiac arrhythmias and antiarrhythmic therapy. In: R.W Nelson & C.G Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (4^aEd., pp. 73-95). St. Louis, Missouri: MosbyInc.

Ware, A.W. (2009a). Management of heart failure. In: R.W Nelson & C.G Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (4^aEd., pp. 53-72). St. Louis, Missouri: MosbyInc.

Ware, A.W. (2011) Myocardial disease of the cat. In: *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine* (3^aEd., pp. 300-319). Ames, Iowa: Manson Publishing Ltd.

Ware, W. (2014). Management of heart failure. In C.G. Couto & R.W. Nelson (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.). (pp. 53-73). St. Louis, Missouri: Mosby, Elsevier.

Ware, W. (2014). Myocardial diseases of the cat. In C.G. Couto & R.W. Nelson (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.). (pp. 145-158). St. Louis, Missouri: Mosby, Elsevier.

Wells, S.M. & Sleeper, M. (2008). Cardiac troponins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18(3), 235–245.

Wess, G., Sarkar, R. & Hartmann, K. (2010). Assessment of left ventricular systolic function by strain imaging echocardiography in various stages of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1375–1382.

Yang, V.K., Freeman, L.M., & Rush, J.E. (2008). Comparisons of morphometric measurements and serum insulin-like growth factor concentration in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 69(8), 1061-1066.

Yonewaza, L.A., Silveira, V.F., Machado, L.P., & Kohayagawa, A. (2009). Marcadores cardíacos na medicina veterinária., 1– 9.